Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek

ZUR BEDEUTUNG BIOLOGISCHER RHYTHMEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER VERDAUUNGSFUNKTION – VERSUCH EINER DARSTELLUNG –

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gerlinde Geißler
aus Dinkelsbühl / Bayern

Würzburg, den 11. Februar 1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek

ZUR BEDEUTUNG BIOLOGISCHER RHYTHMEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER VERDAUUNGSFUNKTION – VERSUCH EINER DARSTELLUNG –

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gerlinde Geißler
aus Dinkelsbühl/Bayern

Würzburg, den 11. Februar 1981

Referent:	Prof. Dr. L. Maiwald
Korreferent:	Prof. Dr. K. Kochsiek
Dekan:	Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 27.7.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
A.	Einleitung	1
	I. Vorkommen biologischer Rhythmen in der Verdauungsphysiologie	1
	II. Bedeutung der Rhythmen	1
	III. Bedeutungswandel der Rhythmen	5
B.	Fragestellung	5
C.	Hauptteil	6
	I. Tagesrhythmen der verschiedenen Verdauungsfunktionen	6
	1. Nahrungsaufnahme	6
	2. Sekretion	12
	3. Durchblutung	51
	4. Resorption	54
	5. Innervation	61
	6. Defäkation	67
	II. Beeinflußbarkeit der Tagesrhythmen und ihre Grenzen	69
	1. endogene Komponenten	
	2. exogene Komponenten	
	III. Die Durchbrechung der Tagesrhythmen durch veränderte Lebensbedingungen und ihre Folgen für die Gesundheit	99
	1. Nachtarbeit	
	2. Schichtarbeit	
	3. Flugreisen	
	4. Krankheiten	
	IV. Organrhythmen - Unterschied zwischen Verdauung und Kreislauf	117
	V. Regulationsmöglichkeiten	123
D.	Diskussion	161
	I. Diskussion der Methoden	161
	II. Anstöße für die weitere Forschung	165
	III. Praktische Bedeutung	168
E.	Schluß	170
F.	Literaturverzeichnis	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0007

A Einleitung

I. Vorkommen biologischer Rhythmen in der Verdauungsphysiologie

Mit zunehmender Technisierung und Industrialisierung unserer Umwelt änderte sich auch unser Lebens- und Arbeitsrhythmus in erheblichem Maße.

Eng damit verknüpft scheint eine Verschiebung der Häufigkeitsverteilung zugunsten einiger, besonders funktionell bedingter Krankheitsbilder.

Auffallend ist vor allem die Häufung von Magenulcerd und Verdauungsstörungen verschiedener Art bei Nacht- und Schichtarbeitern.

Diese Tatsachen ließen darauf schließen, daß zumindest ein Großteil der Ursachen einer Störung den von der Tagesrhythmik abhängigen Verdauungsfunktionen zu kommt.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist, den gegenwärtigen Stand der Rhythmusforschung darzustellen, soweit bisher Beziehungen zu Funktionen des Gastrointestinaltrakts hergestellt werden konnten.

II. Bedeutung der Rhythmen

Die Bedeutung des biologischen Rhythmus liegt zunächst in der Koordination der verschiedenen Organfunktionen.

So verlaufen z.B. einige physiologische Vorgänge immer synchron (Gefäßkonstriktion der Verdauungsorgane, Motilitätsminderung, Magensekretionshemmung) andere dagegen immer genau entgegengesetzt (exokrine und endokrine Pankreassekretion). Sind diese konstanten Phasenbeziehungen einmal gestört, kann es leicht zu einem Leistungszusammenbruch des Organismus kommen.

Zum anderen dient der ständige Wechsel zwischen ergotroper und trophotroper Reaktionslage der Auf-

rechterhaltung eines physiologischen Gleichgewichtszustandes zwischen Anforderung und Ruhe, womit dem Organismus immer wieder die Gelegenheit zur Regeneration gegeben ist.

So erfolgt nach Schenk (79) in der assimilatorischen Phase der Leber die Synthese von Energielieferanten, was sich aus der Blutzuckerkurve mit ihrem Minimum um 4-6 Uhr morgens (zit. n. Wagenfeld) ablesen läßt.

Nach Pierach (72) existiert im hypophysär - diencephalen System ein Regler des vegetativen Gleichgewichts, der die Umschaltung von der ergotropen zur trophotropen Phase und umgekehrt vornimmt. Dabei erwies sich der Organismus gerade zu den Umschlagszeitpunkten als äußerst vulnerabel.

Durch die tags erhöhte Adrenaliausschüttung wird nun eine Anpassung an die geforderten Leistungen möglich, Nachtarbeit dagegen kann zu einer pathologischen Kreislaufbelastung führen, da der zu dieser Zeit verminderte Adreanalinogengehalt im Blut nach Schätzungen nur 50 % der Tagesleistung ermöglicht. (zit. n. Lehmann)

Außerdem ist nach Berg (9) die Anpassung an die Umgebungsbedingungen auch wichtig, um keine zu großen Phasenverschiebungen zwischen äußerem und innerem Rhythmus aufkommen zu lassen.

Ein biologischer Rhythmus von 23 Stunden 56 Minuten wäre nämlich bereits nach einem halben Jahr dem 24stündigen Rhythmus der Umwelt gegenüber um 12 Stunden verschoben.

Auch in klinischer Hinsicht besitzt der Biorhythmus einigen Aussagewert. So sind aus den Regulationsvorgängen mit einer maximalen Vulnerabilität zu den Umschlagszeitpunkten einige Krankheitserscheinungen abzuleiten. Pierach (72) erklärt z.B. aus einer fehlgesteuerten Hämodynamik mit extrem sympathikotoner Einstellung des kleinen Kreislaufs bei maximal

vagaler Reaktionslage (Puls-Blutdruck-Herzminuten-volumenverminderung und Blutverdünnung zwischen 0-3 Uhr) das nachts gehäufte Auftreten des Lungenödems. Auch Menzel (67) beschreibt nachts vermehrt vorkommende Lungenkomplikationen wie Asthma-cardiale-Anfälle. Er führt dieselben auf Störungen der nächtlichen Umverteilung des Blutes aus dem Splanchnikusgebiet in die Peripherie zurück.

Die nachts erhöhte Kollapsbereitschaft dürfte laut Menzel (67) durch den nächtlichen Tonusabfall der Gefäße bedingt sein, und der morgendliche Gichtanfall soll durch die nachts verminderte Harnsäureausscheidung zustande kommen.

Bei einigen Krankheiten (Niereninsuffizienz, Diabetes insipidus, Kreislaufinsuffizienz) ist die Tagesrhythmik der Harn-Harnstoff-Harnsäure- und NaCl-Ausscheidung aufgehoben, bei andern wiederum kann er um so ausgeprägter sein, so z. B. bei jugendlichen Diabetikern, die oft nachts, sogar nach dem Mittagessen oder in den frühen Morgenstunden Hypoglykämieanfälle bekamen.

Dies wird auch von Arborelius bestätigt, der bei Diabetikern einen wesentlichen ausgeprägteren Rhythmus des Kohlenhydratumsatzes vorfand.

Für die Prophylaxe solcher Störungen ist nun auch die Kenntnis der auslösenden Ursachen wichtig.

So beschriebt Arborelius (2/3) ein gehäuftes Auftreten von Obstipation oder Diarrhoen infolge Schlaflosigkeit, Störungen der Menstruation nach Wohnungswechsel und vor allem eine auffällige Häufung von sogenannten Neurosefällen unter Nacht- und Schichtarbeitern. Letztere konnten aber alle auf schwere funktionelle Störungen zurückgeführt werden. Arborelius ist auch der Überzeugung, daß selbst Krebs funktionellen Ursprungs sein kann. Schließlich findet auch die Monothermie der Säuglinge klinische Beachtung,

bringt sie doch einen noch wenig fixierten, und darum sehr wandelbaren Lebensrhythmus zum Ausdruck, im Gegensatz zum Erwachsenen.

Eine Reihe von Erkenntnissen aus der biologischen Rhythmusforschung läßt sich nun auch diagnostisch und therapeutisch verwerten.

So entdeckte Pierach (72) bei Rußlandheimkehrern eine für die Lebercirrhose und andere Leberparenchymschäden, nicht aber für Leber-Carcinom, typische Rhyhtmusstörungen des Elektrodermatogramms.

Eine gestörte Blutzuckerkurve mit maximalen Werten morgens läßt auf eine zu geringe Glykogenassimilation und damit auf Biabets mellitus schließen.

Therapeutisch läßt sich nun für die Diabetsbehandlung ableiten, daß Insulin am besten abends und morgens (7 - 8 Uhr) in kleinen Dosen verabreicht wird und der Zeit von 11 - 13 Uhr, wegen der besonders großen Hypoglykämiegefahr zu diesem Zeitpunkt, aber große Beachtung zu schenken ist.

Dabei sollte nach Arborelius (3) auf möglichst kleine Insulindosen geachtet werden, um die erniedrigte Regulationsfähigkeit nicht zu überfordern.

Als günstigste Zeit für die Insulingabe gibt er 7 - 8 Uhr und 15 - 17 Uhr an, also die Zeitpunkte des Blutzuckeranstiegs, und für die Hypoglykämieprophylaxe empfiehlt auch er besondere Vorsichtmaßnahmen um 11 - 13 Uhr und 18 - 20 Uhr. Dazu befürwortet er, aufgrund des eingeschränkten Variationsvermögens, eine Kohlenhydratreiche, aber wenig wechselnde Kost.

Schließlich sollten Cholagoga besonders tags, zur Zeit der Galleproduktion eingesetzt werden. (Menzel) (67)

A und O der Rhythmustherapie wird allerdings die Erzwingung einer rhythmischen Lebensweise mit ge-

regelter Nahrungsaufnahme bleiben, wie sie insbesondere für Ulkuspatienten zu fordern ist.

III. Bedeutungswandel der Rhythmen

Besondere Aktualität erlangt das Rhythmusproblem für uns nun dadurch, daß uns der persönliche Lebensrhythmus in immer stärkerem Maße vorgegeben wird, sei es durch die Arbeitsbedingungen, sei es durch die Gepflogenheiten der umgebenden Personen. Gleichzeitig verlocken pharmaknologische und psychologische Fortschritte, alle Möglichkeiten der Rhythmusumstellung auszunützen.

Hierzu aber muß unbedingt eine parallel laufende, kritische Analyse der jeweiligen Anpassungsfähigkeit des Organismus gefordert werden, soll eine Überforderung und damit der Zusammenbruch der Leistungsfähigkeit des Organismus verhindert werden.

B Fragestellung

I. Welche tagesrhythmische Verdauungsfunktionen konnten nachgeweisen werden
II. Besitzen sie praktische Bedeutung
III. Welcher Art ist ihre Bedeutung

C Hauptteil

I. Tagesrhythmen der verschiedenen Verdauungsfunktionen

1. Nahrungsaufnahme

Zunächst seien Bornsteins und Völkers (13) Grundumsatzbestimmungen erwähnt, die sie mit dem Zuntz-Geppert'schen und Kroghschen Apparat bei mehreren Personen über 24 Stunden durchführten.

Zeit	Spalte 1 a) Vent.	Spalte 1 O_2-Verbrauch	Spalte 2 b) Vent.	Spalte 2 O_2-Verbrauch
6 p. m.				
7 „ „ →	5,49	232,1	5,96	235,8
8 „ „				
9 „ „				
10 „ „				
11 „ „				
12 „ „	4,87	221,2	4,63	224,1
1 a. m.			4,38	221,2
2 „ „				
3 „ „	4,59	212,8		
4 „ „			4,19	*218,3*
5 „ „				
6 „ „	4,54	*210,2*		
7 „ „			4,89	233,9
8 „ „				
9 „ „ →	5,36	227,3	5,88	236,2
10 „ „				
11 „ „				
12 „ „				
1 p. m				
2 „ „ →	5,46	232,7	5,33	Störp.
3 „ „				
4 „ „				
5 „ „				

↑ ↓ = Schlafenszeit 10 U. nachts bis 7 U. 30 Min. vorm.
→ = Mahlzeit von je 700 Cal. Strenge Bettruhe

a) Mittelwerte aus 14 Versuchstagen von 2 Versuchspersonen

b) 2. Tag eines Hungerversuches. Der Unterschied in der Höhe des O_2-Verbrauches in diesem wie in den anderen 3 Hungerversuchen, Tabelle 7, erklärt sich daraus, daß dieser Versuch in Hamburg angestellt wurde, wo Vp. einen Grundumsatz von 13% nach *Benedict* hatte. Die anderen 3 jedoch nach ca. 5—6 Monaten in Nord-Italien unter anderen Bedingungen; dort war der Grundumsatz dem Tabellenwert von *Benedict* entsprechend oder sogar höher. Nach der Rückkehr begann nach 3 Wochen der Grundumsatz wieder zu sinken

Alle Versuche am Zuntz-Geppertschen Apparat.

aus: Bornstein A., Völker H.
Über die Schwankungen des Grundumsatzes
Z, Exp. Med. 53-1926-439

Dabei fiel auf, daß die Werte um 5 Uhr wesentlich niedriger lagen als der 8 Uhr-Wert, trotzdem er den Forderungen der Grundumsatzbestimmung entsprach.
Nach 8 Uhr erfolgte ein regelmäßiger Anstieg bis zu einem Maximum um 13 Uhr und 19 Uhr, dem sich ein erneuter Abfall zur Nacht hin anschloß.
Auffällig war auch der 24 Uhr-Wert, der niedriger als der 8 Uhr-Wert war, obwohl zu diesem Zeitpunkt

die letzte Mahlzeit erst 4 1/2 Stunden zurück lag.

Zusätzlich wurde ein Hungerversuch durchgeführt. Hier wurden die Werte zwischen 3 und 4 Uhr minimal, zwischen 6 und 7 Uhr stiegen sie an, erreichten ihr Maximum um 8 Uhr, und sanken erst nach 19 Uhr wieder ab.

Zeit	Spalte 1		Spalte 2		Spalte 3	
	a) Vent.	O_2-Verbrauch	b) Vent	O_2-Verbrauch	c) Vent	O_2-Verbrauch
6 p. m.						
7 „ „						
8 „ „	5,19	272,3	5,05	258,3	5,06	275,5
9 „ „						
10 „ „						
11 „ „	4,75	254,8	5,18	267,4	4,99	268,2
12 „ „						
1 a. m.						
2 „ „	4,95	*243,1*	5,02	251,7	5,18	256,4
3 „ „						
4 „ „						
5 „ „	4,89	246,8	4,59	251,5	4,67	*251,0*
6 „ „						
7 „ „						
8 „ „	5,15	267,7	5,07	*247,6*	5,23	263,4
9 „ „						
10 „ „						
11 „ „						
12 „ „	5,20	261,2	5,51	259,5	5,26	274,4
1 p. m.						
2 „ „						
3 „ „						
4 „ „	5,22	272,0	5,18	272,5	4,73	272,8
5 „ „						

Alle Versuche am Zuntz-Geppertschen Apparat

a) und b) Mittelwerte aus einem Versuch von drei Versuchstagen

c) Mittelwert aus einem Versuch von 2 Versuchstagen (anstrengendste Versuchsanwendung)

↑ Schlafenszeit
↓ in Spalte 1:
2 U. p.m. bis 11 U. p.m.
in Spalte 2:
5 U. a.m. bis 2 U. p.m.
in Spalte 3:
10 U. a.m. bis 7 U. p.m.

aus: Bornstein A., Völkers H.
Über die Schwankungen des Grundumsatzes
Z, Exp. Med. 53-1926-439

Bei veränderter Schlafzeit von 14 - 23 Uhr, wurde das Maximum zwischen 16 - 20 Uhr beibehalten, das nächtliche Minimum allerdings auf 2 Uhr verlagert.

Auffallend war auch ein starkes Absinken der Werte nach dem Aufwachen.

Der starke Anstieg um 8 Uhr ließ sich weiterhin erkennen.

Bei einer Schlafenszeit von 5 Uhr - 14 Uhr fanden sich trotz nächtlichen Wachzustandes, hier niedrige Werte; die Minima lagen allerdings auch hier im Stadium des tiefsten Schlafes um 8 Uhr, dem ein Anstieg ohne Aufwachen des Probanden folgte.

Auch bei inversem Tagesrhythmus mit Schlafenszeit von 10 - 19 Uhr lagen die höchsten Gaswechselwerte trotz Schlafzustands zwischen 10 - 19.30 Uhr.

Linneweh (58) untersuchte die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweiß auf eine 24-Stunden-Rhythmik.

Er bestimmte mit dem Knippingschen Apparat Sauerstoffverbrauch, Kohlensäureabgabe und respiratorischen Quotienten bei 6 Personen.

Die prozentuale Steigerung der spezifisch-dynamischen Wirkung trug er über den Ausgangswert in einem Koordinatensystem gegen die Zeit nach der Eiweißmahlzeit auf.

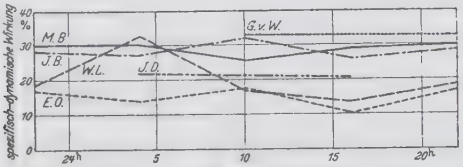


Abb. 7. Sp.-d. W. Zu verschiedenen Tageszeiten in Prozent.

aus: Bornstein A., Völker H.
Über die Schwankungen des Grundumsatzes
Z, Exp. Med. 53-1926-439

Dabei schwankten alle Kurven bis auf eine (Vp.WL) innerhalb der Fehlergrenze. Die Kurve von W.L. lag allerdings in der Zeit von 4 - 13 Uhr insgesamt höher. Ein Vergleich der Umsatzsteigerung in absoluter Höhe mit dem Nüchternumsatz ergab, daß der Anstieg der Morgenkurve sowie das Absinken der Nachmittags- und Nachtkurve mit gleichsinnigen Schwankungen des Grundumsatzes einher ging, so daß die einzelnen Umsatzkurven nur zur jeweiligen Höhe des entsprechenden Ruhe-Nüchternsumsatzes zurückkehrten.

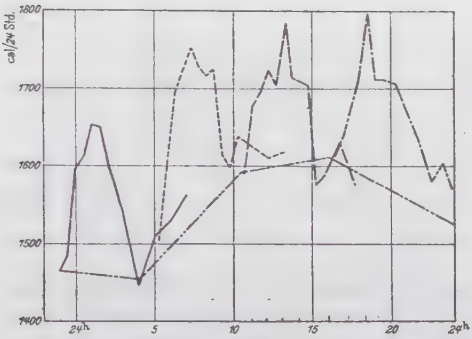


Abb. 8. W. L. 130 g Kalbfleisch + 10 g Butter. Sp.-d. W. im Vergleich zum Grundumsatz.

aus: Bornstein A., Völker H., über die Schwankungen des Grundumsatzes, Z, Exp. Med. 53-1926-439

Auftragung des Sauerstoffverbrauchs gegen die Zeit und planimetrische Berechnung des Flächeninhalts, den er mit dem Grundumsatz bildete, sowie Auftragung desselben über die Zeit ließ nur bei einer Kurve den Verdacht auf eine geringfügige Schwankung aufkommen.

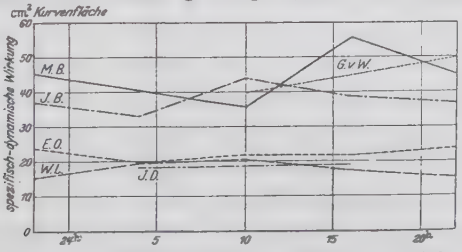


Abb. 16. Sp.-d. W. zu verschiedenen Tageszeiten. Vergleich der Kurvenflächen

aus: Bornstein A., Völker H., über die Schwankungen des Grundumsatzes, Z, Exp. Med. 53-1926-439

Die Kurve von W.L. verlief jetzt fast horizontal: Die Mittelwerte für jede Tageszeit aus allen ganztägigen Versuchsreihen, ausgedrückt in Prozent und qcm Kurvenfläche, erbrachten mit zwei völlig spiegelbildlich verlaufenden Kurven, derer Mittelachse eine Horizontale darstellt, den Beweis, daß keine 24-Stunden-Rhythmik der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung besteht.

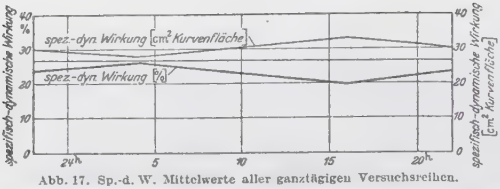


Abb. 17. Sp.-d. W. Mittelwerte aller ganztägigen Versuchsreihen.

aus: Bornstein A., Völker H., Über die Schwankungen des Grundumsatzes, Z, Exp. Med. 53-1926-439

Dagegen konnte Linneweh eine große Konstanz der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes bei einunddemselben Probanden und zur selben Tageszeit feststellen. Z.B. wiesen zwei Nachtkurven von W.L. (22 - 8 Uhr), die eine im Schlaf, die andere im Wachzustand gewonnen, keine großen Unterschiede auf.

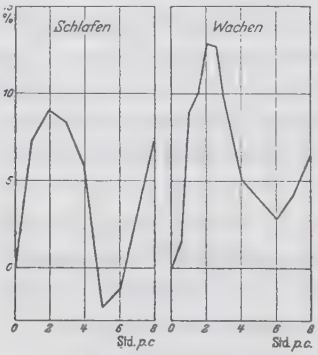


Abb. 20. W. L.
130 g Kalbfleisch + 10 g Butter.

aus: Bornstein A., Völker H., über die Schwankungen des Grundumsatzes, Z, Exp. Med. 53-1926-439

Die Unabhängigkeit der Eiweißwirkung von einer veg. Steuerung sollten noch zwei Umsatzmessungen nach Atropin- und Gynergengabe beweisen, denn eine fünfmalige Verabreichung von 0,0005g Atropin sulfuricum per os innerhalb der 8-stündigen Versuchsdauer hatte kaum eine Änderung des Umsatzes zum Zeitpunkt der maximalen Pupillenerweiterung zur Folge; (24,2 % gegenüber 25,4 % ohne Atroin). Ebensowenig Gynergen,

das innerhalb 8 Stunden dreimal in Portionen von 0,001g per os und einmal in einer Portion von 0,0005g subcutan gegeben wurde. (21,9 % gegenüber 25,4 % ohne Gynergen.)

Venter (83) erforschte Enzymaktivitätsschwankungen bei Spinacia deracea (Spinat als Vertreter der Langtagspflanzen) und Perilla ocymoides (Kurztagspflanze)

Als Maß für die Amylaseaktivität galt die Menge an Maltose in mg, die aus 100 mg Blattpulver in 6 Stunden gebildet wurde.

Bei 12:12 stündigem Licht-Dunkelwechsel stieg nun die Amylaseaktivität des Spinats in der Lichtphase stetig bis 10 Stunden nach Lichtbeginn an, erreichte hier ihr Maximum und fiel noch vor Dunkelheit im selben Maße ab, bis zu ihrem Minimum am Ende der Dunkelperiode. Perilla verhielt sich ziemlich genau entgegengesetzt mit einer minimalen Enzymaktivität 12 Stunden nach Lichtbeginn und einem raschem Anstieg in der Dunkelheit. Die Höchstwerte erstreckten sich von der Mitte der Dunkelperiode bis 1-3 Stunden in die Lichtphase.

Maximal- und Minimalwerte differierten bis 40 % bei Spinat und bis zu 20 % bei Perilla.

Bei Dauerlicht nach 6 Tagen 12:12 stündigem Licht-Dunkel-Wechsel blieb noch eine ausgeprägte Rhythmik, mit geringfügiger Verlagerung der Extremwerte erhalten.

6 Tage Dauerlicht brachten allerdings die Aktivitätsschwankungen von Perilla zum Verschwinden und bewirkten bei Spinat eine verlängerte Periode mit geringerer Amplitude.

2 Tage Dauerdunkelheit nach 12:12 Stunden-Belichtungswechsel sowie ein 6:8 Stunden-Licht-Dunkel-Wechsel über 6 Tage führen bei Spinat zu einer Vorverlegung des Maximums, während Perilla keine wesentliche Änderung ihres Fermentverhaltens aufwies. In beiden Fällen blieb die an- bzw. absteigende Tendenz nach Lichtbeginn erhalten.

Ein extremer Langtag mit einem 20:4-Stunden-Wechsel über 6 Tage, führte dazu, daß bei beiden Pflanzen das Minimum im ersten Teil der Lichtperiode zu finden war, wobei das Maximum bei Spinat 12 Stunden und das von Perilla 18 Stunden nach Lichtbeginn auftrat.

Eine 6tägige Kurztagbehandlung (6:18 Stunden) mit 1 Stunde Zusatzlicht in der Mitte der Dunkelperiode (18 und 19 Stunden nach Lichtbeginn) hatte bei beiden eine Verschiebung der Maxima in die Dunkelphase zur Folge, und zwar in die Nähe des Zusatzlichts, während die Minima in die Lichtperiode fielen.

Bare (7) versuchte die Bedeutung des Hungers für den Tag-Nacht-Rhythmus zu erhellen. Er untersuchte zu diesem Zweck das Freßverhalten von 20 weißen Ratten und fand heraus, daß hungernde Tiere bei normalem Tag-Nacht-Rhythmus insgesamt mehr fraßen, der zeitliche Verlauf der Nahrungsaufnahme aber stark dem der nicht hungernden Tiere mit besonders nachts erhöhter Nahrungszufuhr glich.

Mühlemann (71) entdeckte bei 32 135g schweren Albinoratten auch ein rhythmisches Verhalten der Mitoseaktivität von Schilddrüsengewebe, adrenergen Drüsen und Mundepithel.

Er konnte einen deutlichen Tagesgipfel der Mitoseaktivität des Schilddrüsengewebes und des Mundepithels feststellen; die adrenergen Drüsen hatten ihre Gipfel nachts.

2. Sekretion

Eine große Rolle spielt auch das tagesrhythmische Verhalten verschiedenster Drüsen hinsichtlich ihrer sekretorischen Funktion.

Bänder (6) untersuchte an weißen Mäußen mehrere vegetative Funktionen in ihrer Abhängigkeit von der Arbeitsweise endokriner Drüsen.

Er kam zu folgenden Ergebnissen hinsichtlich des Sauerstoffverbrauch:

eine 20g schwere Maus wies ein deutliches Minimum um 10 - 11 Uhr auf, diesem folgte ein langsamer Anstieg bis 21 Uhr und danach eine sprunghafte Zunahme bis zum Maximum um 24 Uhr, dem auch eine maximale Bewegungsaktivität entsprach, die im Lauf des Vormittags wieder abnahm.

Auch bei einer 17g schweren Maus fand sich diese Parallelität zwischen Sauerstoffverbrauch und Bewegung: Die Hauptmotilität entsprach dem maximalen Sauerstoffverbrauch um 22 - 2 Uhr.

In der Ruhephase von 3 - 21 Uhr verhielt sich der Sauerstoffverbrauch nicht völlig konstant, er fiel von 3 - 11 Uhr ab und stieg dann wieder bis 21 Uhr an, es war also keine vollkommene Parallelität zwischen Gaswechsel und Motilität zu entdecken.

Ähnlich lagen die Verhältnisse bei einer 19g schweren Maus. Allerdings lag der Sauerstoffverbrauch um 3 Uhr immer noch 22 % höher als am Tag und erreichte trotz gleicher Bewegungsintensität um 5 Uhr nicht mehr den 1 Uhr-Wert.

Ein Vergleich von Atemfrequenz, Temperatur, Wärmestrahlung und Sauerstoffverbrauch deckte ein völlig gleichsinniges Verhalten dieser Funktionen auf.

Schließlich wies Bänder an 2 Mäusen nach, daß einem, durch Streicheln provozierten Anstieg der Atemfrequenz immer auch ein entsprechender Anstieg der Körpertemperatur und des Sauerstoffverbrauchs folgte.

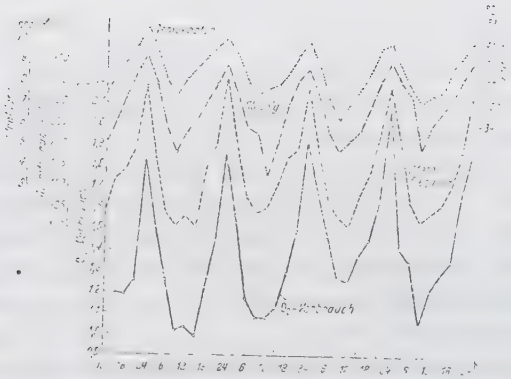


Abb. 5. Abendl[illegible]

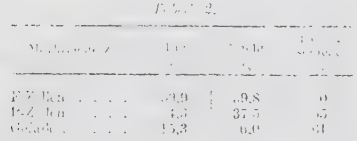
aus: Bänder A.,
Die Beziehungen des 24-Stunden-Rhythmus vegetativer Funktionen zum histologischen Funktionsbild endikriner Drüsen. Z. ges. exp. Med. 115, 229 (1950)

Neben diesen vegerativen Rhythmen entdeckte Bänder auch einen tagesperiodisch unterschiedlichen Funktionszustand des Nebennierenmarks, wie er mittels der Orginal-Mallory-Färbung bzw. der Altmannschen Granulationsfärbung feststellen konnte.

Tags fand er besonders sogenannte F-Zellen mit fuchsinophilem Verhalten und kleinem Kern mit hellem Cytoplasma, wesentlich seltener traten zu dieser Tageszeit die sogenannten P-Zellen hervor, große helle Zellen mit pikrinophilem Cytoplasma und groben Granula.

Nachts dagegen waren die P-Zellen vermehrt, etwa die Hälfte der F-Zellen war vergrößert, zeigte ein schwächer fuchsinophiles Verhalten, dagegen aber eine gröbere Granulation. Verschiedentlich waren Übergänge von den F- zu den P-Zellen zu beobachten.

Ein prozentualer Vergleich der Zell- und Gefäßflächen bezogen auf die Markgesamtfläche zeigt einen deutlichen rhythmischen Zellvolumenwechsel.



aus: Bänder A.
Die Beziehungen des 24-Stunden-Rhythmus vegetativer Funktionen zum histologischen Funktionsbild endokriner Drüsen. Z. ges. exp. Med. 115, 229 (1950)

Schneyer et al. (80) sammelten mit einem, nach Stephan modifizierten Lashley-Behälter den Parotisspeichel dreier Versuchspersonen, und deren Sublingualis- und Submaxillarisspeichel mit einem Acryl-Segregator.

Während 30 - 75 minütiger Schlafphasen konnte in 7 Fällen und bei 3 verschiedenen Personen keine meßbare beidseitige Sekretionsrate d. Parotis konstatiert werden, während bei denselben Personen unter Ruhebedingungen eine gewisse "Restsekretion" feststellbar war.

Die Sublingualis sezernierte während der 1. Schlafphase kaum, außer wenn die Versuchsperson durch Entnahme kurz erwachte. Dann gab die Person auch Träume an, die auf äußere Beeinflussung hindeuten.

Nach der Schlafperiode stieg die Sekretionsrate sehr gering an im Vergleich zur hohen Sekretion während der "Ruhephase".

Der Submaxillare Speichelfluß sistierte zwar nie, dennoch lag er im Schlaf wesentlich niedriger als in der Ruhe. Im Wachzustand war auch hier die Sekretion sehr niedrig im Vergleich zur Ruhephase.

Hirsch (43) weist auf verschiedene Komplexe eines autonomen Rhythmus der Drüsenarbeit hin.

Zunächst kann der endogene Rhythmus in der Drüse selbst entstehen, wie dies bei der Sekretion des ovotropen Hypophysenvorderlappenhormons der Fall ist, des weiteren kann der Rhythmus in den steuernden Neuronen liegen, hierfür spricht die periodische Drüsenarbeit des Pankreas-Magen-Gallekomplexes, und als dritte Möglichkeit schließlich bietet sich eine endogene Schaltung der Arbeitsphasen der Sekretion an.

In diesem Fall würden alle Zellen entweder durch endogen bedingte Gleichschaltung oder durch gleichzeitige Refraktärstadien synchron arbeiten. Dies wäre dann eine Frage der Organisation.

Zuletzt könnte, nach Hirsch, die endogene Periodizität auch auf ein endogen ausgelöstes, rhythmisches Auftreten von Mitosen zurückzuführen sein, wie bei Astacus, wo auf Dauerreiz rhythmische Mitosen folgten. Nach Arbeiten von v.Apathy und Bela Fahas über die Mitteldarmdrüsen des Flußkrebses und die von Pleurobranchaea n. Hirsch sowie über die Hauptzellen des Magens von Hund, Schwein, Ziege und über die Pankreastätigkeit beim Hunde n. Babkin, Haidenhain stellte Hirsch eine Theorie der Sekretionsarbeit der Verdauungsdrüsen auf, nach welcher jede Arbeitsperiode in 4 Arbeitsphasen zerfällt:

1) zunächst beginnt die Drüse ihre Tätigkeit mit der Aufnahme von Rohstoff, die Zellen besitzen zu diesem Zeitpunkt ein völlig homogenes Cytoplasma.
2) In der nächsten Phase bildet die Zelle Vorstufen aus dem Rohmaterial, das Plasma ist getrübt und zeigt ein netzartiges Fadenwerk.
3) Hieran schließt sich die dritte Phase der Sekretspeicherung an mit hellen Granula in den Zellen.
4) In der letzten Arbeitsphase kommt es schließlich unter Vakuolenbildung zur Ausstoßung der Granula mitsamt Inhalt.

Mit der vierten Phase kehrt die Drüse zu ihrem anfänglichen Funktionszustand zurück und schließt damit eine Arbeitsperiode ab.

Die verschiedenen Arbeitsperioden können in verschiedener Weise verkettet sein: Die Sekretion kann z. B. einperiodisch ablaufen, d. h. nach Abschluß einer Periode beginnt von Neuem dieselbe Periode, wie es beim Flußkrebs der Fall ist, bei welchem mit der Sekretion auch die Zelle abgestoßen wird.

Die Sekretionstätigkeit kann aber auch mehrperiodisch verlaufen, wenn bei erhaltener Restzelle die Drüsenzelle in eine neue Periode eintritt. Entsprechende Resultate ergaben Hirschs Untersuchungen der Mitteldarmdrüse von Pleurobranscheae und die Zusammenstellungen der Pertersburger-Schule in dem Werk Babkin sowie die Arbeiten von R. Haidenhain.

Alle drei Zellarten zeigten je eine Hungerperiode und eine erste, zweite und evtl. dritte Sekretionsperiode mit charakteristischem Funktionszustand.

Die Hungerperiode war charakterisiert durch das Überwiegen der dritten Arbeitsphase mit Bildung von Granula aber ohne Sekret (Haidenhain). Im Extrakt der Mitteldarmdrüsen fand sich zu diesem Zeitpunkt ein maximaler Fermentgehalt.

1 Stunde nach Nahrungsaufnahme überwog die vierte Phase der Hungerperiode mit Abbau der Granula und Fermentabsonderung (Verworn).

An diese Funktionsperiode schloß sich die erste Sekretionsperiode an. Sie begann noch zur Zeit der vierten Phase der Hungerperiode, 1/2 Stunde nach Nahrungsaufnahme, übertraf letztere in der 2. - 4. Stunde mit Trübung des Cytoplasmas durch die Bildung von Vorstoffen (Haidenhain) und durch das Absinken der Fermentkraft.

Dieser folgte in der 5. - 6. Stunde die vierte Arbeitsphase, erkennbar am Anstieg der Fermentkraft.

Mit Ausstoßung des Sekrets der ersten Sekretionsperiode begann bereits die Zweite, mit erneuter Bildung von Vorstufen. Ihr morphologisches Äquivalent war ein trüb-körniges Cytoplasma und eine verminderte Fermentkraft.

Nur vereinzelt stieg die Fermentkraft in Abhängigkeit von bestimmten Nahrungsmitteln (Brot, Fleisch, Milch und Sahne n. Noll und Sokoloff) an, was eine dritte Sekretionsperiode sehr fraglich erscheinen ließ. In jedem Falle kehrten schließlich die verschiedenen Sekretionsperioden zum Hungerzustand zurück.

Für den Autor ergaben sich drei theoretisch denkbare Möglichkeiten der Verkettung der verschiedenen Phasen und Perioden:

1) Zum einen könnte der Rhythmus exonom, d. h. von außen gesteuert sein, ohne daß die betreffenden Strukturen irgendwelchen Eigenrhythmus besäßen,
2) zum anderen könnte die Periodizität in einem autonomen Rhythmus bestehen der
   a) automatisch, ohne äußere Reize abliefe, oder aber
   b) endonomer Natur wäre und erst von außen angestoßen werden müßte.

Die Möglichkeit einer vollkommenen Automatie schaltet Hirsch weitgehend aus, da nach der Petersburger Schule (Babkin) äußere Reize auf jeden Fall eine gewisse Rolle spielen. Sie unterscheidet 3 qualitativ unterschiedliche Sekretionsreize mit verschiedener Latenzzeit:

1) einen psychisch-nervösen Reiz.
2) einen rein nervösen Reiz, deren beider Wirkung bereits nach 5 - 6 Minuten eintritt, sowie
3) einen chemischen Reiz, dessen Effekt erst nach 30 Minuten sichtbar wird.

Ein exonomer Rhythmus wiederum würde eine rhythmische Reizung durch die Nahrung allein voraussetzen oder aber verlangen, daß ein Reiz der Außenwelt ein Zentrum der Drüse erreichte, welches für die verschiedenen Phasen unterschiedliche Reize aussenden würde. Dies dürfte an der Vielfalt der Arbeitsstufen scheitern.

So bliebe als letzte Hypothese nach Hirsch, die Annahme eines endonomen Rhythmus, bei welchem durch einen unrhythmischen äußeren Reiz, in einer bestimmten synchronisierten Periode eintreffend, ein Eigenrhythmus der Zelle ausgelößt würde, dessen Bedingungen in der Organisation der Zelle selbst lägen. In den Zwischenzeiten allerdings müßten sich die Zellen in einer sogenannten Refraktärphase befinden.

Als äußere Reize können sowohl hemmende (nervöse und chemische Reize) als auch erregende Reize wirksam werden. Unter letztere sind Nahrungsmenge und Nahrungsqualität zu rechnen, die Einfluß sowohl auf Magensaftmenge, Fermentgehalt und Gehalt an festen und organischen Substanzen ausüben, ebenso wie auf Geschwindigkeit und Dauer der Sekretion. Hirsch selbst glaubt an einen endogenen Arbeitsrhythmus der Drüsen, der aber durch äußere Reize qualitativ beeinflußt werden kann.

Dorthea und Mitarb. (19) untersuchten die Parotisdrüsen erwachsener, männlicher Sprague-Dewley-Ratten auf ihr rhythmisches Verhalten, nach flüssiger und fester Nahrung sowie Nahrungsentzug hin.

Zu diesem Zweck entfernten sie die Parotis und bestimmten den Amylasegehalt nach Bernfeld, Protein nach Lowry und RNA nach Extraktion nach Schneider in abgewandelter Form nach Mejbaum (Miller).

Die flüssig ernährten Tiere zeigten zunächst das tagesrhythmische Verhalten von, mit pelletiertem Purina-Futter ernährten Ratten (zit. n. Sreebny and Johnson 1969) hinsichtlich ihres Körper- und Drüsengewichts sowie ihres Protein- und Amylasegehalts.

Nach 4 Tagen lag das Drüsentrockengewicht um 8 Uhr um 13 % niedriger als bei den mit einfachem Purina-Futter ernährten Tieren und um 37 % niedriger als am 1. Tag. Der Protein- und Amylaseanstieg zwischen 8 und 18 Uhr in den Tagen vor Versuchsbeginn blieb bis zum 2.Tag erhalten und nahm dann langsam ab. Nach 4 Tagen betrug der Amylasewert zwar 17 % mehr als vor Versuchsbeginn um 8 Uhr, aber 55 % weniger als der höchste Wert des 2. Versuchstages.

Der RNA-gehalt fiel stetig auf 25 % am 4.Tag ab. Hier konnten keine Anzeichen für ein rhythmisches Verhalten bemerkt werden.

Die hungernden Tiere verhielten sich fast wie die flüssig ernährten. Am 1. Tag waren Protein- Amylase- und RNA-Gehalt noch von der Vorperiode her erhöht, fielen dann aber stetig ab. (das Körpergewicht fiel nach 4 Tagen um 21 %, nach 6 Tagen um 28 % ab)

Die mit einfacher, pelletierter Nahrung gefütterten Ratten wiesen bereits nach einer Nacht Fasten einen Anstieg des Drüsengewichts und der Amylase auf.

In einem weiteren Versuch stellte der Verfasser bei 7 über 4 Tage mit pelletiertem Futter ernährten

Ratten fest, daß das Drüsengewicht zwischen 8 und 9 Uhr um 22 % und die Amylase um 102 % anstiegen. Im Gegensatz dazu änderte sich das Drüsengewicht von 7 flüssig ernährten Ratten nicht und ihr Amylasegehalt nahm um 36 % ab. Genauso verhielten sich die Werte bei 7 über 5 Nächte flüssig ernährten Tieren.

Bei 6 über 4 Tage pelletiert ernährten und anschließend mit Isoprotenerol behandelten Individuen betrug der Amylasenabfall 91 % nach 2 Stunden, bei 6 ebenso behandleten, aber flüssig ernährten 93 %. Nach 24 Stunden war die Amylase bei ersteren 31 % höher als bei einer nicht injizierten Kontrollgruppe, bei letzteren betrug ihr Gehalt 68 % des Wertes, der sich bei nicht behandelten, über 4 Tage flüssig ernährten Tieren fand.

Ohne Kauvorgang fand keine Sekretion von Protein oder Amylase statt, und ohne Sekretion konnte es zu keiner Akkumulation kommen.

Die nach 4 - 6 Tagen atrophisch gewordene Drüse konnte durch Isotrotenerol stimuliert werden worauf eine Akkumulation eintrat.

Seit langem bekannt und daher auch sehr häufig untersucht ist das tagesrhythmische Verhalten der Magensekretion.

Kreitner, Pantlitschko und Glökler (53) bestimmten mittels einer nasal eingeführten Sonde über 24 Stunden hinweg den pH-Wert des Magensaftes bei einer Ulkuskranken, einem Magengesunden, einem Vagektomierten und einem Karzinomkranken.

Die Kurve der ersten Patientin, die seit Jahren an einem Ulcus duodeni litt, lag fast immer, also auch im Nüchternszustand und im Schlaf bei etwa pH=2. Nach Nahrungsaufnahme stieg der pH-Wert zwar auf 4 - 5 infolge Verdünnung und Säurebindung an, fiel aber bereits nach 60 - 90 Minuten auf pH=1,2 ab, und regulierte sich nach weiteren 60 Minuten wie-

der auf den Wert von pH=2 ein. 1mg Histamin hatte einen Aziditätsanstieg auf pH=1,2 zur Folge, der aber rasch wieder verschwand.

Die Kurve der magengesunden Patientin mit leichter Struma verlief etwa im Neutralbereich. Nach dem Frühstück nahm die Azidität geringfügig zu, nach den übrigen Mahlzeiten um 12 und 18 Uhr und nach Histamingabe dagegen erreichte sie Werte von pH=2. Das Maximum trat 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme ein; ebenso lange dauerte die Rückkehr in die Ruhelage um pH=7. Der vagektomierte Mann litt seit Jahren an Ulkusbeschwerden und zeigte postoperativ eine komplette Magen-Darm-Atonie mit hohem Adhäsionsileus. Vor der Operation wies der Proband Nüchternswerte von pH=2,5 auf, die nach Histaminreiz auf pH1,6 fielen.

6 Monate nach der Operation lag die Kurve um pH=5 und erreichte auch nach Histaminzufuhr keinen pH-Wert von 2 mehr.

1 1/2 Jahre nach dem Eingriff glich die 24-Stunden-Kurve weitgehend der eines Magengesunden, lediglich die absoluten Aziditätswerte erreichten nie einen pH-Wert von 2, auch nicht nach Histamingabe.

Die Kurve des Patienten mit ausgedehntem Magenkarzinom verlief nahezu vollständig im neutralen Bereich, obwohl die, durch das Eiweiß des exulzerierenden Karzinoms gebundene Säure eine pH von 5 aufwies.

Auf Stimulation folgte kaum eine Reaktion.

Diese Autoren konnten keine tagesrhythmischen Schwankungen der Magenazidität nachweisen.

Hellebrandt (35) untersuchte bei sechs jungen Frauen, die frei von Magenkrankheiten und gastrointestinalen Symptomen waren, die Sekretion der Magensäure im Nüchternzustand bei Tag und Nacht,

sowie nach speziellen Stimuli wie Alkohol, Haferschleim und Histamin.

Die Menge an Gallesekret schätzte er an den Farbschwankungen, eventuell vorhandenes Blut wurde mit der Benzidin-Probe ermittelt.

Zunächst konnte anhand von 55 Experimenten an den sechs Frauen eine kontinuierliche Sekretion über 1 - 6 Stunden festgestellt werden.

Die Resultate aus 34 Langzeitversuchen, davon sieben Tages- und drei Nachtversuche über acht Stunden, die übrigen 23 über 12 Stunden und einer über 17 Stunden, ergaben eine nicht selten höhere nächtliche Sekretion als nach den Mahlzeiten. (Fig. 1) Dabei zeigte einunddieselbe Person ein relativ uniformes Antwortmuster nachts, tags, und nach Stimulation. (Fig. 1 und Fig. 2)

Geordnet nach den nächtlichen Sekretionswerten, fand sich, daß die nächtliche Sekretion von der hauptsächlichen Tagessekretion nur in den Fällen minimaler funktioneller Kapazität der Mukosa übertroffen wurde. (Tab. I)

Die durchschnittlichen Höchstwerte (Tab.II) ergaben eine höhere Spontansekretion nachts als am Tag. Des weiteren ergab die Untersuchung, daß

1) das Verhalten der Sekretion ein- und derselben Person in zwei verschiedenen Nächten sehr ähnlich und (Fig. 3, Graph. I)
2) der Kurvenverlauf periodisch war, und schließlich (Fig. 3, Graph. II)
3) die höchste Azidität nachts auftrat, gegen Morgen abrupt abfiel und danach wieder anstieg. (Fig. 4)

Dabei fiel das Maximum mit der Darreichung einer Kochsalzlösung zusammen.

Galle war meist vorhanden.

Die Regurgitation war, nach den Farbschwankungen zu urteilen, unregelmäßig.

Okkultes Blut wurde am häufigsten bei niedriger Sekretionsrate entdeckt, also war die Gefahr der Traumatisierung auch mit dünnem Schlauch nicht völlig gebannt.

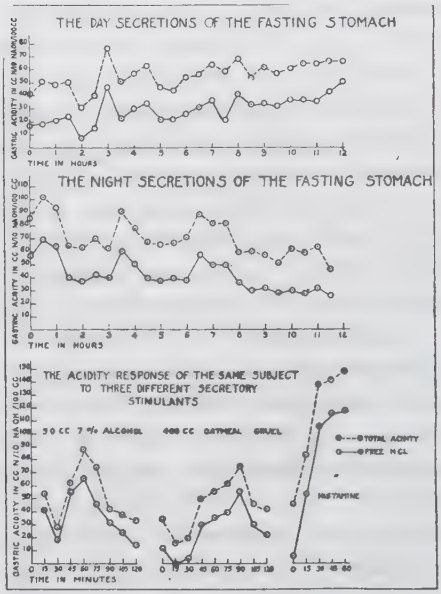


Fig. 1. A comparative study of the acidity of the spontaneous day and night secretion of the fasting stomach of a subject responding well to histamine, .1 mg./10 kilo, and to routine test meals of gruel and alcohol. Note that the scale of times referred to the axis of abscissas in the short experiments is double that of the 12 hour observations.

aus: Hellebrand F.A. und Hellebrand M.
Nocturnal and diurnal variations in the acidity of the spontaneous secretion of gastric juice
Amer. J. dig. Dis. 3,477 (1936)

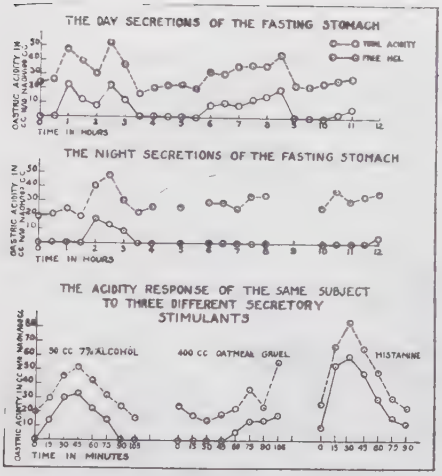


Fig. 2. A comparative study of the acidity of the spontaneous day and night secretion of the fasting stomach of a subject responding poorly to gruel, and only moderately to alcohol and histamine stimulation. The scale of times referred to the axis of abscissas in the short experiments is double that of the 12 hour observations.

aus: Hellebrand F.A.
Hellebrand M.
Nocturnal and diurnal variations in the acidity of the spontaneous secretion of gastric juice
Amer. J. dig. Dis. 3,477 (1936)

Tab. I

The highest free and total acidity of the gastric juice spontaneously secreted during the day and night

Subject	Night		Day	
	HCl	T. A.	HCl	T. A.
	c.c. N/10 NaOH to neutralize 100 c.c. gastric juice			
F. H.	73	110	63	90
A. C.	82	88	62	68
H. G.	70	102	51	77
R. C.	92	94	54	58
R. W.	69	71	42	45
A. D.	76	81	46	50
D. K.	39	46	32	38
A. L.	42	48	42	51
E. W.	59	89	53	66
K. S.	25	35	34	40
L. E.	17	48	28	52
Average	58.8	73.8	43.8	57.8

Tab. II

The mean free and total acidity of the gastric juice spontaneously secreted day and night

Subject	Night		Day	
	HCl	T. A.	HCl	T. A.
	c.c. N/10 NaOH to neutralize 100 c.c. gastric juice			
F. H.	61.28	96.56	37.48	64.80
A. C.	49.20	59.62	42.93	49.31
H. G.	42.62	70.95	29.56	56.12
R. C.	41.91	45.08	37.07	41.60
R. W.	31.33	37.76	22.81	27.50
A. D.	25.07	27.13	18.69	27.93
D. K.	19.17	25.29	10.93	17.93
A. L.	16.94	22.52	26.62	32.31
E. W.	18.71	41.38	16.12	44.16
K. S.	11.66	16.66	15.56	19.93
L. E.	2.20	29.65	7.00	30.39

Aus: Hellebrand F.A. und Hellebrand M.
Nocturnal and diurnal variations in the acidity of the spontaneous secretion of gastric juice
Amer. J. dig. Dis. 3,477 (1936)

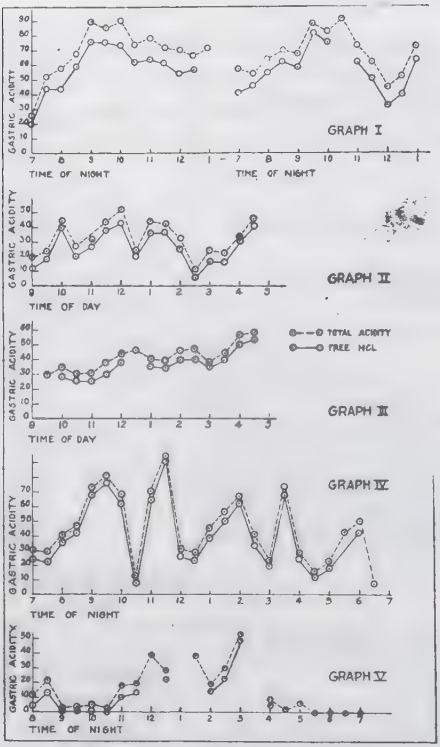


Fig. 3. Illustrative graphic records showing the continuous secretion of the fasting stomach and the periodicity of its acid response in the absence of intentional stimulation.

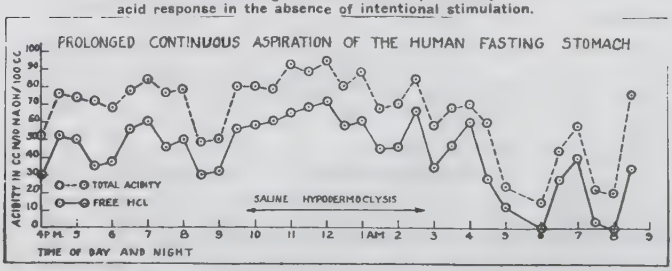


Fig. 4. Nocturnal and diurnal variations in the acidity of the spontaneous secretion of gastric juice, continuously collected for 17 consecutive hours by the decompression method of Wangensteen. Fluid loss was partially compensated by saline hypodemoclysis.

aus: Hellebrand F.A. und Hellebrand M.

Nocturnal and diurnal variations in the acidity of the spontaneous secretion of gastric juice
Amer. J. dig. Dis. 3,477 (1936)

Schunk und Schmitt (81) führten an Magengesunden, Ulkuspatienten, und vegetativ labilen Personen Untersuchungen zur Ermittlung der maximalen Säurebildung mit einer Verweilsonde über 11 1/2 Stunden durch.

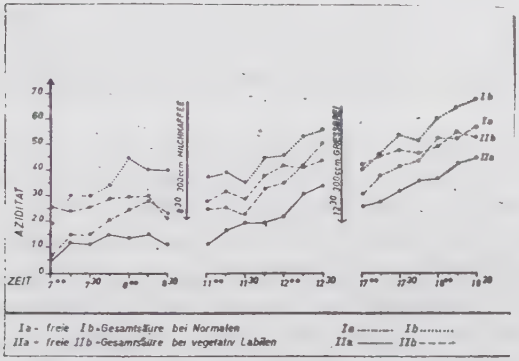


Abb. 1. Mittelwerte der Magensäure von 12 Magengesunden und 7 vegetativ Labilen mit funktionellen Magenbeschwerden

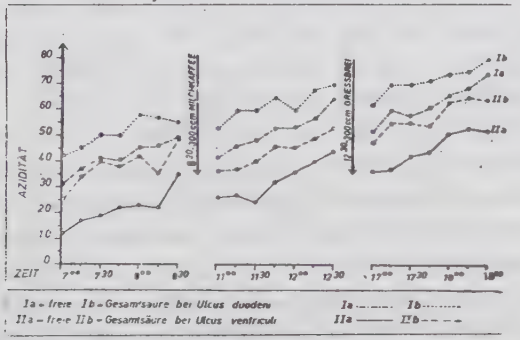


Abb. 2. Mittelwerte der Magensäure von 12 Patienten mit Ulcus ventriculi und 15 mit Ulcus duodeni

aus: Schunk J. und Schmitt G.
Tagesschwankungen der Magenacidität
D. Med. Wschr. 80-1955-347

Bei allen drei Typen fand sich ein relativ niedriges, morgendliches Ausgangsniveau, dann ein über den Tag konstanter Säureanstieg bis zu einem abendlichen Maximalwert.

Die Lage der Kurven dagegen war unterschiedlich: Die Kurven der Magengesunden nahmen eine Mittellage ein, die der Ulkuspatienten zeigten vorwiegend erhöhte Werte, die der vegetativ labilen mehr zu niedrige.

In einer zweiten Versuchsreihe ermittelten die Autoren die Säurewerte von 60 histaminrefraktären Achylien zum Zeitpunkt des Säuremaximums.

Sie maßen die freie Säure mit und ohne Histaminreize bei zwei Patienten mit Ulkus ventriculi, 37 Gastritiden, 7 funktionellen Achylien und 14 Achylien mit organisch manifestem Befund. Zum Teil fand sich bereits abends freie Säure in der Leeresekretion, sehr oft aber nach Histaminreiz; besonders ausdrücklich bei den funktionellen Achylien. Lediglich die Patienten mit organisch-pathologischen Befunden produzierten nie normale Säurewerte.

Henning und Horpoth (36) untersuchten die nächtliche Magensaftsekretion von 91 magengesunden Männern.

Die Autoren fanden zu Beginn der Messung um 20 Uhr einen, von Spreisresten freien Mageninhalt mittlerer Azidität. Auch um 21 und 22 Uhr fand sich noch säurehaltiges Sekret. Mit Beginn des Schlafes um 22 - 23 Uhr sank die Azidität bis zum völligen Versiegen ab und hielt die gesamte Schlafdauer von 8 - 10 Stunden an.

In dieser Zeit war entweder keinerlei Mageninhalt zu gewinnen oder nur etwas schleimhaltige Flüssigkeit.

Unmittelbar mit dem Erwachen setzte eine erneute Sekretion einer salzsauren Flüssigkeit ein.

In einem weiteren Versuch mit denselben Untersuchungsbedingungen fanden sie eine Gruppe mit hohen abendlichen Säurewerten, die auch während der Nacht nicht abfielen und weder durch Wachzustand noch durch maximale Histaminreize zu steigern waren. Nur bei einzelnen Probanden traten Sattelbildungen in den Kurven auf, bedingt durch rhythmischen Duodenalrückfluß.

Anhand von Kurven vom November 1931, Januar 1932 und Juli 1932 bei einunderselben Person fand sich ein über diese Zeit unveränderter Kurventypus.

Daneben entdeckten sie noch einen weiteren, nicht wesentlich anderen Kurvenverlauf mit hoher abendlicher Azidität, sekretorischer Ruhe bei Schlafbeginn, aber wiederholtem Anstieg während der Schlafperiode.

Schließlich fanden sie bei einer Reihe von Achylikern eine, von der Wachsekretion nicht zu unterscheidende, darniederliegende Magensekretion während der Nachtruhe.

Auch bei organisch Magenkranken konnten sie ein nächtliches Sistieren der Sekretion feststellen.

Insgesamt stellten sie folgende Veränderungen, verteilt auf verschiedene Krankheitszustände fest:

	Dauersekretion ohne Unterbrechung	Dauersekretion mit Sattelbildung	nächtliche Ruhe	Summe
normal			8	8
Ulcus duodeni	22	12	7	41
Ulcus ventriculi	1	1	5	7
Chron. Gastritis	6	4	10	20
vegetat. Neurosen	1	6		7
Histamin-refraktär	–	–	8	8
Achylie	30	23	38	91

aus: Henning N. und Norpoth L.
Untersuchungen über die sekretorische Funktion des Magens während des nächtlichen Schlafes
1953

Danach scheint die maximale Dauersekretion vor allem typisch für das Ulkus duodeni zu sein.

Sie tritt zwar auch bei chronisch-hypertrophischer Gastritis auf, was sich wahrscheinlich aus der engen pathogenetischen Beziehung zum Ulkus erklärt.

Johnston und Washeim (48) beobachteten die nächtliche Magensekretion eines 25jährigen, gesunden Mannes.

In drei Untersuchungen während des Schlafes und ohne Mahlzeit stieg die Azidität während der Phase der Schlafvorbereitung auf die Höhe an, wie sie nach einer Testmahlzeit erreicht wird, und begann nach 30 Minuten wieder bis zur Norm nach 1 - 1 1/2 Stunden abzufallen.

Das Volumen stand im umgekehrten Verhältnis zu den Säurewerten, so daß mit dem Säureanstieg im Schlaf ein Volumenabfall und umgekehrt mit dem Säureabfall ein Volumenanstieg einsetzte.

Als Maß für die Aktivität der Magensekretion, falls Pepsin im rechten Mengenverhältnis vorhanden ist, konstruierten die Autoren eine sogenannte Potentialkurve, in dem sie das Magensaftvolumen durch 10 teilten, mit der freien Säure der Probe Multiplizierten und diesen Wert gegen die Zeit auftrugen. (Fig. 2)

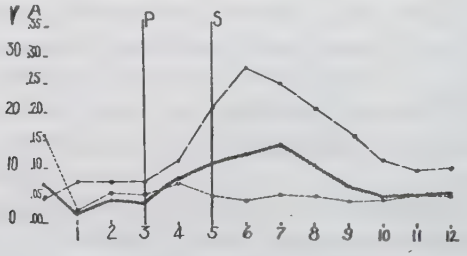


Fig. 2. Gastric secretion in sleep without food. A composite graph of the volumes and free acidities in three experiments performed at night. Intervals of fifteen minutes marked below. *A*, acidity per hundred; *V*, volume in cubic centimeters; *P*, preparation for sleep; *S*, apparent sleep; – – – – – Free acidity, - - - - - - - - volume curve of gastric juice; o o o o o potentiality curve (v × A/10).

aus: Johnston R.L. und Washeim H.
Studies in gastric secretion Gastric secretion in sleep Amer. J. Physiol. 70, 247 (1924)

Nach Überlagerung der Kurve der freien Säure aus dem ersten Experiment über eine Kurve von Kohlschutter, welche eine Beziehung zwischen Schlafintensität und Zeit herstellt, fand sich ein proportionales Verhältnis zwischen Schlafintensität und Magensäuregehalt. (Fig.3) Dabei wurde für den Schlafbeginn die Mitte zwischen Schlafvorbereitung und Schlafmanifestation gewählt.

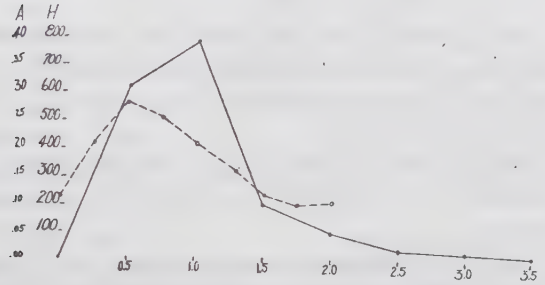


Fig. 3. Curve illustrating the strength of an auditory stimulus (a ball dropping from a height) necessary to awaken a sleeping person. Hours marked below. The tests were made at half-hour intervals. The curve indicates that the distance through which it was necessary to drop the ball increased during the first hour, and then diminished, at first rapidly, then slowly (Kohlschutter). From Howell's *Textbook of Physiology*. Upon this graph we have superimposed the graph of free acidities of figure 1 obtained during sleep. ——— degree of sleep; - - - - - free acidity during sleep: *A*, per cent of acidity; *H* height from which ball was dropped.

aus: Johnston R.L. und Washeim H.
Studies in gastric secretion Gastric secretion in sleep Amer. J. Physiol 70, 247 (1924)

Nach einer Ewald-Testmahlzeit, bestehend aus 2 Uneeda-Biskuits, und 200ccm Wasser blieb die Azidität im Schlaf länger erhöht als im Wachzustand.

Die Entleerungszeit des Magens war im Schlaf fast verdoppelt im Vergleich zum Wachzustand, Bettruhe ohne Schlaf verzögerte die Entleerung, die Azidität aber sank rascher. (Fig. 4)

Ein Vergleich der Entleerungszeiten des Magens in der Nacht mit denen des Tages ergab, daß die Entleerung im Schlaf durchschnittlich etwa 3 Stunden dauerte, die im Wachzustand nur 1 3/4 Stunden.

Die Mittelwerte aus 4 Experimenten, nachts im Wachzustand gewonnen, ergaben daß die Gesamtazidität zwar wesentlich höher lag aber bemerkenswert parallel zur freien Säure verlief.

Gegen Mitternacht zeigte sich eine starke Tendenz zum Anstieg der freien sowie der Gesamtazidität und auch der Potentialkurve.

Ein Vergleich mit der Kurve des ersten Experiments zeigte, daß die anfänglich hohen Säurewerte allein von der Phase der Schlafvorbereitung und des Schlafbeginns herrührten.

Hegglin und Mitarbeiter (34) nahmen ebenfalls Untersuchungen hinsichtlich der nächtlichen Magensekretion vor.

Die Versuchspersonen setzten sich aus 25 Magengesunden, 15 Männer und 10 Frauen im Alter von 20 - 48 Jahren, und aus 58 Magenkranken zusammen, davon

21 Patienten mit chronischer Gastritis, 24-67 Jahre
11 Patienten mit Ulkus ventriculi, 35-79 Jahre
23 Patienten mit Ulkus duodeni, 32-72 Jahre
2 Patienten mit Gastroduodenitis,
1 Patient mit Magenneurose

Nach diesen Untersuchungen trat Dauersekretion mit 83 % am häufigsten bei Ulkus duodeni auf, ihm folgten chronische Gastritis mit 63 % und Ulkus ventriculi mit 55 %, während sich die geringsten Werte mit 26 % bei den Magengesunden fanden.

Bei Berücksichtigung der kontinuierlichen Säureproduktion unter dauernder Magensekretion fand sich das Ulkus duodeni hinsichtlich der Häufigkeit der Fälle mit 44 % an der Spitze, eng gefolgt von der chronischen Gastritis (41 %). Etwas geringer war die Säure-

produktion bei den Magengesunden; das Ulkus ventriculi lag mit 27 % am Ende.

Dauernde Säuresekretion bei unterbrochener Magensekretion war in 40 % der Fälle von Magengesunden, in 33 % von ulkus duodeni-Fällen und zu 23 % bei chronischer Gastritis, so gut wie nie aber bei Ulkus ventriculi zu finden.

Ein Vergleich der Dauer der sekretorischen Pausen ergab bei 5 von 9 Ulkus-duodeni-Kranken und bei einnem Viertel der Magengesunden eine Dauer von einer Stunde; 2 - 3 stündige Pausen fanden sich nur noch bei 3 von 9 Ulkus-duodeni-Patienten, dagegen aber bei 3/5 der Magengesunden. Die Werte für chronische Gastritis und Ulkus ventriculi lagen dazwischen; gehäuft kamen aber auch hier einstündige Pausen vor.

5-stündige und längere Pausen waren praktisch nie bei Ulkus duodeni zu entdecken.

Zeitlich verteilten sich die sekretorischen Pausen bei den Gesunden und Ulkus-duodeni-Kranken gleichmäßig vor und nach Mitternacht, bei den chronischen Gastritiden und Ulcera ventriculi aber häuften sie sich um die Zeit nach 24 Uhr.

Anacidität lag bei kontinuierlicher Magensekretion am häufigsten bei Ulkus ventriculi (73%) und bei der Gruppe der Magengesunden (67 %) vor; seltener trat sie bei chronischer Gastritis und bei Ulkus duodeni auf (59 % und 56 %)

Die Dauer der anaciden Pausen betrug in den meisten Fällen von Gesunden, Ulkus ventriculi und chronischer Gastritis 4,5 und mehr Stunden, bei Ulkus duodeni dagegen in 75 % der Fälle nur 1 - 3 Stunden. Durchgehende Anacidität trat bei Magengesunden und Ulkus ventriculi nicht dagegen bei chronischer Gastritis und Ulkus duodeni auf.

Sie traten besonders nach 24 Uhr auf.

Zeitlich verliefen Säurebildung und Magensaftsekretion ziemlich parallel und erreichten gemeinsam ihre Maxima vor Mitternacht.

In allen Gruppen wurden die Maxima sowohl der Gesamtsekretion als auch der Stundenmengen zumeist vor 24 Uhr erreicht.

Auch die Maxima der freien HCL häuften sich vor 24 Uhr.

Außerdem lag in allen Gruppen durchgehende Anacidität vor, wobei der eine Fall von Ulkus duodeni Gallerückfluß aufwies und es sich bei den 3 chronischen Gastritiden um histaminrefraktäre Achylien handelte.

Nur in den 4 Fällen von Ulkus ventrikuli war das Sekret nie gallig.

Hohe Werte an freier HCL mit 60mval und mehr traten vor allem bei den Ulkus-duodeni-Patienten auf (48 %), während die Magengesunden, chronischen Gastritiden und Ulkus ventriculi-Kranken nur Werte zwischen 1-60 mval erreichten.

Aus dem zeitlichen Verlauf der Säurewerte über die Nacht konnte Hegglin fünf verschiedene Kurventypen konstruieren:

1) Maximum vor 24 Uhr und nachfolgendes Absinken
2) Maximum nach 24 Uhr und nachfolgendes Absinken
3) mehrere starke Schwankungen
4) hohe Plateaubildung
5) durchgehende Anacidität

Diese Kurventypen verteilten sich auf die verschiedenen Gruppen wie folgt:

Typ 1: war bei allen Gruppen etwa gleich häufig vertreten

Typ 2: trat am seltensten bei Ulkus duodeni auf

Typ 3: fand sich am häufigsten bei Ulkus duodeni, gefolgt von chronischer Gastritis, seltener bei Ulkus ventriculi

Typ 4: trat sehr selten auf, am häufigsten noch bei Ulkus duodeni, nie bei Ulkus ventriculi

Typ 5: war vereinzelt nur bei Ulkus ventriculi zu finden

Dabei entdeckten die Autoren eine erstaunliche Konstanz der Verhältnisse über einige Nächte hinweg bei einunderselben Person, nur gelegentlich wechselten einige Formen ineinander über.

Hegglin konnte im Verlauf dieser Untersuchungen auch in 4 Fällen von chronischer Gastritis und in einem Fall von Ulkus ventriculi im Nüchternzustand und nach Coffeinzufuhr Anacidität nachweisen, obwohl dieselben Personen nachts Säure produzierten.

Zwei der Gastritiden hatten sich als histaminrefratär erwiesen. Verglich man die maximalen nächtlichen Säurewerte mit denen, die nach Coffein erreicht wurden, so konnte man bei ziemlich genau der Hälfte der Fälle von chronischer Gastritis, Ulkus ventriculi und Ulkus duodeni höhere nächtliche Werte feststellen.

Ebenso verhielten sich die Werte im Vergleich zur Histaminstimulation bei chronischer Gastritis, während beide Arten von Ulcera nachts immer geringere Säurewerte aufwiesen.

Laut Chalfen (17) der die nächtliche Magensekretion bei 9 Patienten im Schlaf und bei Nüchternheit seit Mittag verfolgte sank die Magensaftsekretion und damit die Azidität zwischen 24 - 5 Uhr siebenmal auf Null ab; bei zwei Patienten mit Hypersekretion lagen die nächtlichen Werte ebenfalls niedriger als am Tage.

Obwohl der Schlaf in den meisten Fällen bereits um 22 Uhr eintrat, war ein besonders starker Abfall der Werte erst um 24 Uhr festzustellen; der Anstieg dagegen begann sofort nach dem Aufwachen.

Levin und Mitarbeiter (55) verfolgten die nächtlichen Magensekretionen von 33 Personen, in der Mehrzahl Studenten und Universitätsangehörige im Alter zwischen 19 - 60 Jahren, nach einer genormten Testmahlzeit um 17,30 Uhr.

Die Messungen ergaben starke Volumenschwankungen bei meist höheren Werten der Männer gegenüber den Frauen. Ebenso verhielt sich die Gesamt-HCL, während die freie Säure keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen aufwies.

Das Magensaftvolumen lag in 86 % der Fälle unter 800 ccm, zu 71 % zwischen 300 - 800 ccm und nur 4 % erreichten 1000 ccm.

Freie Säure unter 40clin.units fand sich bei 72 % der Probanden, unter 30 clin.units bei 50 % und mehr als 60 clin.units kamen bei insgesamt 11 Personen vor. Die Gesamt-HCL lag zu 84 % unter 1000mg zu 50 % unter 500 mg.

Im Durchschnitt variierte das Volumen um 24 %, bei 10 Personen um 25 % und nur bei zwei Personen um mehr als 50 %.

Demgegenüber schwankte die freie Säure um 44 % und nur bei vier Personen um weniger als 25 %.

Die größte Schwankungsbreite wies die Gesamt-HCL mit 47 % auf, mit starken Unterschieden bei einund-derselben Person.

Nur in zwei Fällen blieb die Sekretion über mehr als zwei Stunden völlig aus.

Zum Morgen hin fiel die stündliche Sekretionsrate aller 3 Größen allmählich ab, das Volumen der ersten Nachthälfte übertraf das der zweiten. (Vgl. Tab. V Fig. 2)

The average volume, free acidity and milligrams of hydrochloric acid secreted during quarterly periods of the night

	VOLUME	FREE ACIDITY	HYDROCHLORIC ACID
	cc.	*cl. units*	*M/c.*
8:30 A.M.–11:30 P.M.	188	31	213
11:30 P.M.– 2:30 A.M.	153	35	193
2:30 A.M.– 5:30 A.M.	125	32	147
5:30 A.M.– 8:30 A.M.	115	26	109

aus: Levin E.M.A.,M.D., Joseph B.Kirsner, M.D., Ph.D. Walter L.Palmer, M.D. Ph.D. Carrie Butler,B.S. The variability and periodicity of the nocturnal gastric secretion in normal individuals

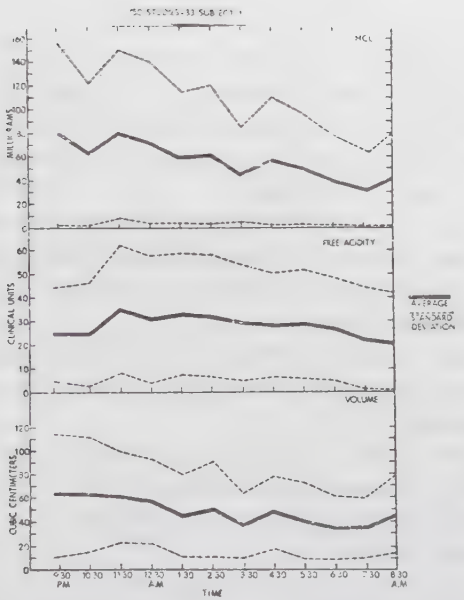
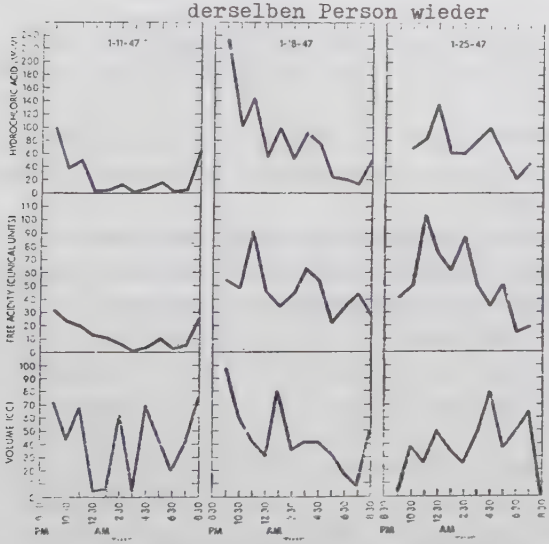


FIG. 2. Average hourly volume, free acidity, and output of hydrochloric acid in the nocturnal gastric secretion of normal individuals.

Fig. 6 gibt die verschiedenen Verlaufmuster einund-derselben Person wieder



aus:

Levin E.M.A.,M.D.
Joseph B.Kirsner
M.D., Ph.D.
Walter 1.Palmer,
M.D. Ph.D.
Carrie Butler,B.S.

The variability and periodicity of the nocturnal, gastric secretion in normal individuals, Frank. Billings Medical Clinic,

Freie Säure wurde nur zu 30 % kontinuierlich produziert, 38 % waren 2 Stunden und länger anacid und 10 % durchliefen sogar eine anacide Phase von 5 Stunden und länger.

Niemals aber dauerte der Sekretionsstop die ganze Nacht an, meist endete er nach Mitternacht.

Das Maximum an freier Säure/Stunde trat in 66 % der Fälle vor 2.30 Uhr ein.

Im allgemeinen fiel die Konzentration an freier Säure nachts allmählich ab, meist fanden sich 2-3 Maxima.

Dabei stellte der Autor auch große Unterschiede bei einunderselben Person fest:

Die Gesamtazidität fiel ebenfalls im Durchschnitt gegen Morgen ab.

Die Werte der ersten Nachthälfte lagen höher als die der zweiten.

Der stärkste Abfall trat in den letzten 3 Stunden ein.

Die mittlere Schwankungsbreite betrug 81 %, die maximale stündliche Sekretion lag in 74 % der Fälle vor 2.30 Uhr.

Dabei traten sowohl Differenzen bei einunderselben Person als auch zwischen den einzelnen Versuchspersonen auf.

Bei maximaler Sekretion nach 2.30 Uhr wurden die höchsten Werte zwischen 7.30 - 8.30 Uhr verzeichnet. Der steilste Sekretionsabfall trat zwischen 5.30 - 8.30 Uhr auf.

In 68 % der Fälle lag das Maximum der Magensaftsekretion vor 2,30 Uhr.

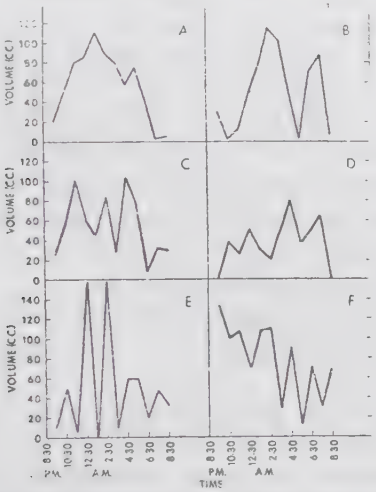


FIG. 3. Various patterns in hourly volume of nocturnal gastric secretions in normal individuals.

aus: Levin E.M.A.,M.D., Joseph B.Kirsner, M.D., Ph.D. Walter L.Palmer, M.D. Ph.D. Carrie Butler,B.S. The variability and periodicity of the nocturnal gastric secretion in normal individuals, Frank. Billings Medical Clinic, Department of Medicin, University of Chicago

Sandweiss und Mitarbeiter (78) verglichen die nächtliche Magensekretion 37 völlig gesunder Personen mit der von 29 Patienten mit Duodenalulkus, nach Einnahme jeweils bestimmter Testmahlzeiten als Abendessen.

Bei sekretagog wirksamer Testmahlzeit um 18 Uhr (Typ I) war die Säurekonzentration bei Ulkuspatienten und Gesunden in etwa gleich groß. Ebenso war das Magensaftvolumen bei kontinuierlichem Absaugen im Mittel gleich groß.

Dabei war sowohl bei den Ulkuskranken als auch bei den Gesunden ein Anstieg des Magensaftvolumens ab 6 Uhr morgens zu verzeichnen, also zum Zeitpunkt des Auswachens.

Nach dem Mittagessen mit Testmahlzeit I und Abendessen mit nicht stark sekretagogen Testmahlzeit II

trat eine verminderte Säureproduktion ein.

Die einzelnen Kurven variierten dabei, trotz gleicher Bedingungen sowohl zwischen den einzelnen Individuen als auch bei einunderselben Person beträchtlich.

Insgesamt fand Sandweiss nur zwei Ulkuspatienten mit einer Gesamtazidität von 2500mg und mehr in 7 Stunden.

Beide hatten früher schwere Ulkusbeschwerden ohne, daß physikalisch oder röntgenologisch näheres festgestellt werden konnte. Sie sprachen die letzte Zeit schlechter auf die Behandlung an.

Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte aber nicht eruiert werden zwischen Ulkuskranken und Gesunden.

Da Sandweiss im Gegensatz zu anderen Autoren kein Hypersekretion bei seinen Ulkuspatienten entdecken konnte, erklärt er dieses Phänomen durch die nur sehr leichten Symptomen seiner Probanden.

Stündliches Absaugen dagegen bedingte mehr Magensaft bei Ulkuspatienten als bei Magengesunden. Sandweiss deutet dieses Verhalten als Abnahme der Magensaftretention, was durch Reflexe bedingt sein mag.

Higgins (38) bestimmte Wasser-Glykogen-Protein-Fettgehalt der Leber über 24 Stunden bei 3 - 5 Monaten alten weißen Ratten, die er 4 Tage lang trainierte von 9 - 11 Uhr zu fressen.

Mit 25 Kontrolltieren denen nach 22stündigem Fasten und vorherigem Wiegen um 9 Uhr die Leber entfernt wurden verglich er die Versuchstiere, die nach ebenfalls 22stündigem Fasten und Wiegen um 9 Uhr bis 11 Uhr zu fressen bekamen und ab 11 Uhr im Abstand von 2 Stunden zu je sechsen gewogen und getötet wurden.

Glykogen bestimmte er nach Pflüger, Glucose nach Folin, den Wassergehalt durch Trocknen und den Proteingehalt nach der Methode von Kjeldahl für Gesamtstickstoff, sowie den Gesamtfettgehalt nach Bloor.

Das Gewicht der Tiere stieg während der Fütterungs-

phase zwischen 9 - 11 Uhr durchschnittlich um 16,2 g an und fiel anschließend bis zum Versuchsende kontinuierlich auf den Ausgangswert ab.

Da Körper- und Lebergewicht der Kontrollratten in einer linearen Beziehung zueinander standen, konnte das Lebergewicht der Versuchstiere aus ihrem Körpergewicht errechnet werden.

Demnach erfolgte der erste Gewichtsanstieg um 17 - 19 Uhr, dazwischen lag ein Tiefpunkt um 21 Uhr, der zweite erfolgte um 23 Uhr.

Am 2. Tag war das Gewicht durchwegs niedrig mit dennoch statistisch signifikanten Anstieg um 15 Uhr.

Der Wasser-Glykogen-Protein- und Fettgehalt betrug bei 10 Kontrollratten um 9 Uhr nach 22stündigem Fasten und Nahrungsaufnahme von 9 - 11 Uhr:

Wasser 68,7 %
Glykogen 0,82 %
Protein 24,5 %
Fett 6.9 % des Lebergesamtgewichts

Der alle 2 Stunden ermittelte prozentuale Gehalt der beiden folgenden Tage brachte diese Ergebnisse:

Der Wassergehalt blieb ziemlich konstant, Glykogen variierte zwischen 0,824 % um 9 Uhr und 6,51 % um 19 Uhr acht Stunden nach dem Füttern, erreichte einen zweiten Gipfel um 23 Uhr mit 5,72 % und fiel dann langsam bis zum Morgen ab. Am 2. Tag differierten die Werte sehr stark mit einem Mittelwert von 0,5 %.

Der Fettgehalt wiederum blieb ziemlich konstant, das Protein wies Schwankungen zwischen 24,66 - 20,9 % auf und einen Mittelwert von 22,9 %.

Minimal war der Proteingehalt um 19 Uhr, zum Zeitpunkt des maximalen Glykogengehaltes. Am 2. Tag lag er mit 24,66 - 30,09 % insgesamt höher als am ersten Tag.

Absolut gesehen aber schwankte der Wassergehalt am stärksten, er folgte ziemlich genau dem Lebergewicht.

Ebenso folgte die Glykogenkurve der des Wassers und des Lebergesamtgewichts; am 2. Tag allerdings war es insgesamt vermindert.

In einer weiteren Versuchsreihe versuchten Higgins und Mitarbeiter den Einfluß der Nahrungszeit auf den Leberrhythmus zu klären.

Zu diesem Zwecke wurden 55 erwachsene, männliche Ratten von 125 - 175 g Körpergewicht zu fünft in 11 Käfigen gehalten und 3 Tage lang an Nahrungs- und Wasseraufnahme in der Zeit von 15 - 17 Uhr gewöhnt. Anschließend ließ man sie 22 Stunden fasten.

Von 17 Uhr an bis 1 Uhr tötete Higgins alle 2 Stunden je 5 Ratten, entfenrte die Leber und stellte die Gewichtsveränderungen fest.

Diese Kurve entsprach ziemlich der morgens gefütterter Tiere mit zwei Maxima um 23 Uhr und 7 Uhr und einem Minimum um 1 Uhr.

Wasser und Glykogen zeigten entsprechend verschobene Werte. Dennoch ergaben sich einige Unterschiede im Detail: Das erste Maximum erschien 8 Stunden nach der Freßperiode, entsprechend dem 17 Uhr-Anstieg der von 9 - 11 Uhr gefütterten Tiere, der zweite Anstieg erfolgte zwei Stunden später als im ersten Versuch.

Die zweite Versuchsreihe führte der Autor mit 11 Gruppen zu je 10 Ratten durch, die er einzeln, bei eingeschränkter Nahrungs- und Wasserzufuhr hielt, und ab 8 Uhr jeweils 2 Stunden verschoben über 2 Stunden fütterte. 3 Tage lang konnten sich die Tiere an diesen Rhythmus gewöhnen, anschließend mußten sie 22 Stunden bis zum Versuchsbeginn fasten.

Higgins fand allgemein geringere Gewichtsschwankungen außerdem einen, den um 23, 1, 3, 5 und 7 Uhr getöteten Tiere gegeüber, durchschnittlich geringeren Gewichtsanstieg der um 11, 15, 17, 19 und 21 Uhr getöteten.

In einem 3. Versuch schloß der Autor nächtliche Einflüsse aus, in dem er 11 Gruppen von je 10 Ratten, die er in getrennten Käfigen hielt 10 Tage lang an 2stündige Freßphasen bei Tag gewöhnte. Daneben beobachtete er 5 Tage lang das Schlaf-, Wach- und Freßverhalten von 10 Kontrolltieren, die freien Zugang zu Wasser und Nahrung hatten.

Zur Auswertung zog er nur diese Tiere heran, die am Versuchstag mindestens 10 g Futter und 10 - 16 ccm Wasser zu sich genommen hatten.

Sie wurden vor der Freßperiode und 6 Stunden danach gewogen und anschließend getötet.

Die Kontrolltiere schliefen tags meist und waren nachts munter; ihr Futterverbrauch/2 Stunden schwankte zwischen 0,1 - 0,7 g.

Die auf 2stündige Freßphasen umgestellten Ratten änderten rasch ihr Verhalten; dennoch fraßen die tags gefütterten Tiere zu Anfang bedeutend weniger als die nachts gefütterten und erreichten auch nie den vollen Ausgleich. Sie schliefen auch nur 1/5 - 1/4 der Zeit, im Gegensatz zu den Nachttieren, die über die Hälfte der Zeit verschliefen.

Forsgren (25/26) studierte über 24 Stunden die Gallensekretion histologisch, indem er Gallebestandteile in Gallenkapillaren und Leberzellen von Kaninchenlebern mit isotoner Bariumchloridlösung behandelte und anschließend mit sulfonsauren Anilinfarben färbte.

Die Gallensekretion dominierte dabei in der Periohierie, die Glykogenablagerung im Zentrum.

Cholagoga bewirkten ein Verschwinden des Glykogens, gleichzeitig aber trat Galle auf. Dieselben Bilder erhielt Forsgren aber auch ohne Cholagoga, bei reichlich vorhandenen Kohlehydraten im Verdauungskanal. Nachts erfolgte wiederum Glykogeneinlagerung, trotz Nahrungskarenz; die Galle dagegen verschwand im selben Augenblick.

Die sekretorische Tätigkeit der Leber mit Elimination von Wasser, Galle und anderen Dissimilationsprodukten, erfolgte bei Tag, die assimilatorische dagegen bei Nacht.

Parallel der dissimilatorischen Phase, verlief ein Anstieg der Körpertemperatur sowie der Harnstoff- Urobilin- und Wasserdiurese am Morgen, der gegen Abend wieder abfiel.

Nächtliche Mahlzeiten führten zwar zu einer Störung des Rhythmus mit unbedeutender Steigerung von Körpertemperatur und Diurese, eine Umkehrung aber konnten sie nicht bewirken.

Wichtige Konsequenzen ergaben sich daher für die Insulinbehandlung, die im rechten Augenblick durchgeführt, eine gesteigerte Glykogeneinlagerung bewirkt, welche wiederum Voraussetzung der sekretorischen Phase ist.

Der selbe Autor (24) fand bei 2 Kaninchen die Gallebestandteile besonders in einer schmalen läppchenperipheren Zone angereichert, nachdem er die Cysticusgänge unterbunden und eine Kanüle in den Dyctus choledochus in Urethannarkose eingeführt hatte.

Die Galle füllte er mit Bariumchlorid in Wasser und Alkohol und fand unter den Kaninchen, die als ausgesprochene Nachttiere gelten und von 8 Uhr bis zur Dämmerung mit kurzen Unterbrechungen mehr oder weniger schliefen, ab 16 Uhr wach wurden und fast ununterbrochen fraßen, um 24 Uhr höchste Lebhaftigkeit zeigten und ab 2 Uhr bis 7 Uhr wieder zunehmend müder wurden, fand Forsgren eine ausgesprochene Gallesekretion bei den tags getöteten, schlafenden Tieren, die viel Nahrung im Darm aufwiesen, während sich die lebhaften Nachttiere in einem ausgesprochenen Assimilationsstadium befanden. Beim Menschen zeigen sich umgekehrte Verhältnisse. So tritt die Mittagsmüdigkeit zum Zeitpunkt der größten Gallesekretion auf (13 - 15 Uhr).

Zur Ermittlung des Einflusses der Mahrung auf die Lebertätigkeit, führte Forsgren Versuche an Kaninchen mit und ohne Nahrungszufuhr durch.

Ab 9 Uhr erhielten die Versuchstiere nichts mehr zu fressen. Nach 5 - 6 stündiger Karenz fand sich kein Glykogen in den Leberzellen, obwohl im Magen- Darmkanal genug Nahrung vorhanden war, nach 7 - 14 Stunden Nahrungskarenz trat plötzlich Glykogen in den Zellen auf.

Dieselben Resultate lieferten Versuche mit freiem und unbegrenzten Angebot von Wasser, Hafer und Heu in der Zeit von 8 - 21 Uhr.

Allerdings begannen die Tiere erst um Mittag zu fressen mit Intervallen bis um 24 Uhr. Dann wurden sie dösig, schliefen zwischen 7.15 Uhr und 9.30 Uhr ein und unterbrachen ihren Schlaf nur einige Male um zu fressen.

Während in seiner ersten Versuchsreihe die assimilatorische Phase ihren Höhepunkt zwischen 14-15 Uhr erreichte, lag sie bei den Versuchen mit Nahrungsangebot ad libitum vorzugsweise um Mitternacht und bald danach. Da bei Kaninchen die Magen-Darmpassage über 24 Stunden dauert, muß das Glykogen aber aud der vorhergehenden Phase stammen.

Zur Untersuchung des Eiweißumsatzes fütterte Forsgren ein Tier von 8 - 12 Uhr mit 150 ccm Milch und 5 g Gelatine nach vorausgegangenem 12 stündigem Fasten und tötete es um 14 Uhr, ein anderes erhielt über 2 Tage 400 g Äpfel, also hauptsächlich Wasser und Kohlehydrate.

Im Vergleich fanden sich bei beiden reichlich mit Sekretgranula angereicherte periphere Leberzellen, aber weder Glykogen, Eiweiß noch Wasserblasen. Die zentralen Zellen aber enthielten beim ersten Tier viele amorphe Eiweißkörperchen, die des zweiten dagegen große Wasserblasen, wenig Cytoplasma und wenig Granula entlang schmaler Gallekapillaren.

Der Eiweißumsatz ist demnach in starkem Maße von der Nahrung abhängig; je nach Eiweißgehalt der Nahrung lagert sich dieses in der assimilatorischen Phase ein um in der sekretorischen wieder zu verschwinden.

Der Fettgehalt dagegen nahm nach Zufuhr von Olivenöl und Sahne nicht zu. Der Autor konnte aber selten bei gewöhnlicher Kost größere Fettmengen entdecken, die dann zugleich mit den Sekretgranula peripher abgelagert wurden.

Die Glykogenmenge verteilte sich auf die verschiedenen Tageszeiten wie folgt:

Ausgesprochenes Maximum:	2 Uhr
Weniger ausgesprochenes Maximum	16 Uhr
Minimum	10 Uhr und 20 Uhr

Immerhin traten die maximalen Werte nachts, zusammen mit der assimilatorischen Phase auf, die minimalen mit der dissimilatorischen am Tage.

Auch in den Karenzversuchen schwankte der Glykogengehalt:

nach 5 1/2 Stunden Fasten fand der Autor um 14.30 Uhr 0,5 g Glykogen

nach 9 Stunden um 18 Uhr immerhin 1,8 g Glykogen

Zusammen mit Holmgren, Wilander und Agren beobachtete Forsgren dieselben Variationen im Leberglykogengehalt von mit Insulin behandelten Kaninchen wie bei den entsprechenden Kontrolltieren.

Ein Tier, das zusätzlich zu Insulin Glucose peros erhielt speicherte 7,4 g Glykogen im Gegensatz zu einem anderen, das unter gleichen Bedingungen, aber ohne Insulinzufuhr 16,5 g Glykogen in der Leber aufwies.

Bei Betrachtung von Größe und Farbe der Leber in den verschiedenen Stadien der Lebertätigkeit, konnte nun festgestellt werden, daß das assimilatorische Maximum mit einer sehr großen, festen und hellbraunen Leber

einhergeht, die dissimilatorische Phase dagegen durch eine kleine, schlaffe und dunkelrote Leber mit bitteren Geschmack charakterisiert ist.

Außerdem konnte Forsgren nachweisen, daß einer Zunahme des Glykogengehaltes um 1g eine Gewichtszunahme der Leber von 4,3g entspricht.

Dies bedeutet, daß nur 23 % der Gewichtszunahme durch das Glykogen bedingt sind, der Rest dem Assimilationswasser, das (zit. nach Holmgren) in allen Stadien 70 % ausmachen soll, und dem Eiweiß zu zuschreiben ist.

Abschließend gibt der Autor eine schematische Darstellung der Lebertätigkeit:

Danach würde, ausgehend von einem Abendessen um 18/19 Uhr, die Magendigestion mit einer Dauer von 4 Stunden einsetzen (bis 22 - 23 Uhr), ihr würde sich die Dünndarmpassage mit weiterer Dauer von 4 Stunden anschließen (bis 2 - 3 Uhr) In dieser Zeit müßte die Aufnahme von Wasser, Eiweiß, Kohlehydraten in die Leber vor sich gehen. Die Sekretion ist nun minimal.

Ab 3 Uhr etwa beginnt dann die Sekretionsphase, und zwar von der Peripherie zum Zentrum fortschreitend. Ihr schließt sich dann am Nachmittag wieder die Assimilationsphase an.

Holngren (45) fertigte Blutzuckerkurven von Kaninchen an, die von 8 - 20 Uhr alle 2 Stunden Adrenalin bzw. Insulin s.c injiziert bekamen, einige waren unter Nahrungskarenz gesetzt.

Die Normalkurve wies sowohl bei Nahrungskarenz als auch bei freier Nahrungszufuhr eine fallende Tendenz im Laufe des Tages mit deutlichem Anstieg um 14 Uhr auf. (Abb.4)

Adrenalin dagegen konnte den Blutzuckergehalt in den Vormittagsstunden nur unwesentlich beeinflussen, wohl aber konnte um 14 Uhr eine Hyperglykämie erzielt werden. (Abb.4)

Die Insulinwirkung stieß in dieser Zeit (von 12 - 14 Uhr) auf ein auffallend resistientes Verhalten der Tiere.

Die Menge des Glykogens in der Leber bei freier Nahrungszufuhr besaß zwei Maximalwerte um 5 und 14 Uhr, bei Karenz dagegen fand sich nur ein Maximum um 13 Uhr.

Einleuchtend sind auch die Beobachtungen, daß zum Zeitpunkt des Assimilationsmaximums durch Insulingabe nur eine wenig ausgesprochene Hypoglykämie bewirkt werden konnte.

Beringer (10) bestimmte Fett- und Glykogengehalt der Leber an verschiedenen Tageszeiten beim Menschen nach 24stündigen Fasten, wobei er die Best'sche Methode anwandte. Er fand große individuelle Unterschiede; insbesondere fiel der nachmittags (15 - 16 Uhr) erhöhte Glykogengehalt der Stheniker, gegenüber sehr niedrigen Werten am Morgen (9 Uhr) auf.

Auch Diabetiker zeigten nachmittags einen höheren Glykogengehalt der Leber als morgens, während der Blutzuckerspiegel tagsüber fiel und abends wieder anstieg.

Diese Schwankungen blieben auch bei glykogenarmer Leber, wie sie bei Diabetes, kombiniert mit Hyperthyreose auftritt, erhalten.

Alloxandiabetische Kaninchen zeigten am Karenztag dieselben Blutzuckerschwankungen wie zuckerkranke Patienten.

Das Leberglykogen varierte von 144 mg in der Assimilationsphase bis 69 mg während der Dissimilationsphase, wobei der Harnzucker in dieser Zeit 300 mg betrug. Daher müssen noch endogene, rhythmische Zuckerneubildungen auftreten.

Eine Blockade des Sympathicus mit Hydergin führte zu einer Minderung der Blutzucker- und Leberglykogenschwankungen.

Im Eigenversuch prüfte der Autor den Einfluß des Hungers und stellte fest, daß ausschließliche Kohlenhy-

dratzufuhr sowohl während der Assimilation- als auch während der Dissimilationsphase einen Glykogenanstieg bedingte.

Der dissimilatorische Glykogenabbau wurde ebenfalls durch Cortison und ACTH- Salbe verhindert.

Insulin führte bei hungernden Diabetikern laufend zur Glykogenstapelung. Erhöhte Fettspeicherung trat besonders bei Personen mit vermehrtem Fettansatz auf. Diabetiker zeigten häufig in beiden Arbeitsphasen eine Steatose, wobei vor allem die Diskrepanz zwischen Schwere des Krankheitsbildes und Fettgehalt auffiel.

Diabetiker mit Hyperthyreose besitzen während der Dissimilation auch bei hohem Blutzuckergehalt immer eine fettarme Leber.

Durch Fruchtzucker konnte Fett beim gesunden hungernden Menschen in der Dissimilationsphase eliminiert werden.

Bei Alloxandiabetischen Kaninchen, die gewöhnlich während der Dissimilation Fett speichern, konnte Beringer durch Adrenalininjetionen eine Vermehrung des Blutzucker- und Leberglykogens erzielen. Wurden dieselben Tiere anschließend mit Fructose behandelt, kam es trotz Glykogenabfall zur Fettentleerung der Leber.

Fructose, welche nach Beringer zu einem intermediären Zuckerstoffwechsel führt, bedingt eine Fettminderung während der dissimilatorischen Arbeitsphase der Leber.

Barnum (8) berichtet über ein rhythmisches Verhalten von DNA und RNA sowie Phospholipiden in der Leber. Da die säurelösliche Fraktion Verstufen der Nukleinsäuren und Phospholipiden enthält, definierte er als relative spezifische Aktivität das Verhältnis der entsprechenden Nukleinsäuren und Phospholipide zur Aktivität der entsprechenden Vorstufen.

Die tageszeitlichen Aktivitätsschwankungen über 24 Stunden vom RNA und DNA, nach intraperitonealer P^{32} Injektion ergaben Maxima für RNA zwischen 20 - 4 Uhr, für DNA um 4 - 8 Uhr.

Dieselben Verhältnisse lagen auch bei anderen Leberzellfraktionen vor. Änderung der Beleuchtungsphase zog einen Phasenwechsel der metabolischen Vorgänge nach sich.

Balzer und Werner (5) stellten bei 300 über 2 - 5 Stunden durchgeführten Pankreasfunktionsprüfungen Fermentsekretionsschwankungen des exokrinen Pankreas fest.

Mittels doppellumiger Sonden wurden Magen- und Duodenalinhalt aufgefangen und Amylase (A), Lipase (L) und Trypsin (T) bestimmt nach der Methode von Leubner und Mitarbeiter.

Die Saftabsonderung selbst wies keine rhythmischen Schwankungen auf.

Alle drei Fermente besaßen einen gleichsinnigen, über 20 - 30 Minuten ablaufenden Rhythmus. Auch bei herabgesetzter Sekretion bestand noch eine rhythmische Fermentabgabe, die erst bei sehr stark erniedrigter Sekretion sistierte.

Bei einer chronisch rezidivierenden Pankreatitis traten andere 20 - 30 minütige Perioden mit steilem Anstieg und raschem Abfall auf. Ihnen standen etwa einstündige Schwankungen bei Magen-Darmerkrankungen gegenüber. Innerhalb der großen Rhythmen liefen auch immer kleinere ab.

Diese Kurven einer Patientin mit chronischer Pankreopathie verliefen zunächst ohne erkennbaren Rhythmus. Nach 4 Wochen jedoch traten rhythmische Schwankungen von etwa 43 - 45 Minuten Dauer auf, mit steilem Anstieg und ebenso steilem Abfall. Anschließend verliefen sie ziemlich lange mit unternormalen Werten.

Diesen Sekretionstyp konnte Balzer ebenso für Trypsin und Diastase nachweisen, jedoch zeigten innerhalb einer Pankerasfunktionsprüfung meist nur 1 oder 2 Fermente diesen Sekretionstyp.

Einen im Gegensatz zum Tag unterschiedlichen Nachtrhythmus konnten die Autoren in 3 24stündigen Versuchen allerdings nicht verifizieren. Balzer erwog als Ursache Schwankungen im Vagotonus oder in der Hormonabgabe. Doch sprechen die Ergebnisse eines Atropin- und Pilocarpinversuches dagegen, da im ersten Fall zwar ein Absinken der Fermentwerte, aber keine Aufhebung der Rhythmizität erzielt wurde und im zweiten Falle ebenso wie nach Sekretingabe der Rhythmus weiter bestehen blieb.

3. Durchblutung

Graf und Mitarbeiter (28) registrierten die Leberdurchblutung mittels Wärmeleitsonden bei 31 Probanden im Alter von 24 - 72 Jahren (Durchschnitt 49 Jahre).

Davon hatten 9 eine Fettleber, 3 eine Lannec'sche Cirrhose, einer besaß eine terminolaterale porto-cavale Anastomose, 2 litten an postikterischen Beschwerden und 16 waren frei von Leberschaden.

Gegen Ende des Versuchs wurde durch einen vorher in die Vena cubitalis gelegten Katheder ohne Wissen des Patienten kreislaufwirksame Mittel wie Histamin, Adrenalin, Noradrenalin, ATP, Vasopressin und Thiopentane injiziert.

Graf konnte zwar spontanrhythmische Durchblutungsschwankungen erkennen, aber nur bei 2 Personen traten sie während der gesamten Versuchsdauer von 220 - 250 Minuten auf, in den anderen Versuchen hielten sie nur einige Minuten an und bei dem Probanden mit portocavaler Anastomose waren überhaupt keine Schwankungen zu finden.

Zusammengefaßt betrug die Amplitude der Durchblutungsschwankungen über 30 % der Registrierzeit mehr als 5 % der mittleren Ruhedurchblutung, über 60 % der Gesamtversuchsdauer nur noch etwas über 2 % der mittleren Ruhedurchblutung.

Einige Schwankungen waren sofort nach Sondeneinführung zu erkennen, andere begannen mit einer gewissen Latenzzeit und wieder andere zeigten selbst nach 1 Stunde noch keine nennenswerte Ausschläge. Diese konnten aber durch geringfügiges Herausziehen der Sonde provoziert werden. Atemsynchrone Schwankungen wurden z.T. durch die Trägheit des Systems, z.T. rechnerisch eliminiert.

Viele Kurven verliefen gleichförmig, andere erfuhren plötzlich, ohne ersichtlichen Grund Änderungen von Amplitude oder Periodendauer und einige zeigten kleine, den langsamen Schwankungen superponierte Wellen.

Nach Graf fand sich eine bevorzugte Periodendauer von 10 - 45 sec. bei einem Mittelwert von 34 ± 7 sec. Die mittlere Amplitude der registrierten Ausschläge mit über 5 % der mittleren Ruhedurchblutung betrug 15 % der letzteren, der maximale Wert 70 %.

Durch die Pharmaka konnte Graf vorher nicht zu verzeichnende rhythmische Schwankungen hervorrufen oder aber bereits vorhandene unterdrücken.

Allerdings ließ sich durch die meisten verwendeten Pharmaka keine deutliche Beeinflussung erreichen.

Änderungen traten auch beim Übergang vom Wach- zum Schlafzustand ein.

Das Kurznarkotikum Thiopentane, bei 4 Personen ohne Wissen der Betreffenden i.v. injiziert, bewirkte zweimal eine Amplitudenvergrößerung, einmal eine Verkleinerung derselben und einmal blieb es völlig wirkungslos.

Neben den spontanrhythmischen Vorgängen wies die Leberdurchblutung auch unregelmäßige Schwankungen auf,

die meist gekennzeichnet waren durch einen raschen Abfall auf 90 - 70 % der mittleren Ruhedurchblutung und einen langsamen Anstieg auf den Ausgangswert in 2 - 30 Minuten. Selten beobachtete der Autor spontane Durchblutungsanstiege. Als Ursache dafür kamen nach Graf Schmerz, gesteigerte Erwartungsspannung oder auch nur geringfügige Änderungen der Körperlage in Frage.

Graf (30) verfolgte auch die Temperatur von Leber und Rectum über 36 - 60 Stunden mittels Thermoelementen bei 6 Personen (darunter eine Person mit leicht veränderter, eine mit stark fettig degenerierter und 4 mit normaler Leber.)

Zur Messung führte Graf die Elektroden durch die Vim-Silverman-Boecker-Biopsie-Nadel in den rechten Leberlappen ein.

Die Messung erfolgte um 8 Uhr, bei Nüchternheit seit dem Vorabend und 30 Minuten nach Verabreichung von 0,1 - 0,2 mg Amobarbital per os.

Die Rektaltemperatur wurde mit einer direkt oberhalb des Sphincters gelegenen Elektrode gemesssen.

Fig. 16

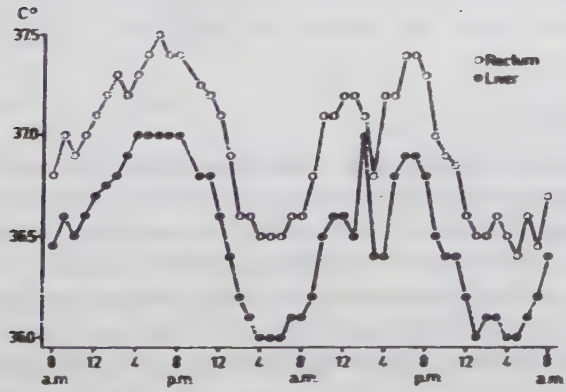


Fig. 16 Diurnal variation of Tl. & Tr. during 48 hours.

aus: Graf W. Patterns of human liver temperature
Act.Physiol Scand. 46/suppl. 16-1959-1

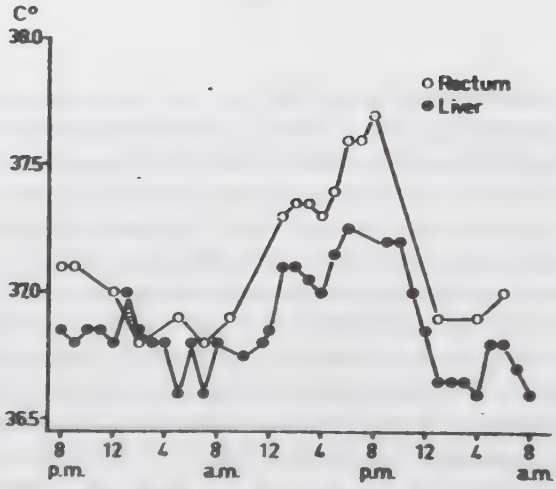


Fig. 17. Diurnal rhythm of T_L & T_R during 36 hours.

aus: Graf W. Patterns of human liver temperature
Act.Physiol. Scand 46/suppl. 16-1959-1

Die beiden Kurven verliefen streng parallel mit Maximum zwischen 16 - 20 Uhr und Minimum zwischen 3-6 Uhr. Die durchschnittliche Temperaturdiffernez betrug 0,21 - 0,53° C wobei die Amplituden für beide Organe mit 0,7 - 1,6° C ziemlich gleich groß waren.
Einige Male verminderte sich die Temperaturdifferenz stärker (14 Uhr, nach einer Mahlzeit) aber auch zu anderen Zeiten und kehrte sich sogar um. (Mitternacht)

4. Resorption

Holmgren (46) bestimmte die Fettresorption bei weißen, männlichen Ratten, die nach 14 Tagen Fütterung mit Vitaminen, salzen, Kohlehydraten, und 20 % tierischem Fett, in 2stündigen Abständen getötet wurden.
Die maximale Fettresorption fand demnach um 2 Uhr statt, das Minimum wurde um 14 Uhr erreicht.
Um die Unabhängigkeit der Resorption von den Freßgewohnheiten der Tiere zu beweisen, mußten die Ratten ab 11 Uhr 24 Stunden fasten und erhielten anschließend reine Fettnahrung. Nach 3 Stunden wurde der Darmfettgehalt der getöteten Tiere bestimmt.

Die Darmwand der tags getöteten Individuen enthielt 0,61 g Fett, die der nachts getöteten 1,10 g.

Auch der Fettransport unterliegt nach Holmgren rhythmischen Schwankungen, da er beobachten konnte, daß sich zunächst die Epithelzellen der Zottenspitzen mit Fett füllten, anschließend die restlichen und die Zottenspitzenzellen erst nach Beladung sämtlicher Epithelzellen mit Fett damit begannen, die Fettröpfchen ins Stroma zu entleeren.

Das rhythmische Verhalten des Pankreas scheinen die tags getöteten Tiere zu beweisen, welche zur Zeit des Resorptionsminimums den größten Granulagehalt aufwiesen. Nach 24stündigem Fasten fand Holmgren diesen Rhythmus allerdings nicht mehr.

Daß dieser Rhythmus dennoch nicht rein alimentär bedingt ist, beweist die Tatsache, daß die nach 24 Stunden Fasten mit fettreicher Nahrung versorgten und um 14 Uhr getöteten Ratten keinerlei Sekretionszeichen aufwiesen, die bei gleichen Untersuchungsbedingungen um 2 Uhr getöteten Tiere aber keinerlei Zymogengranula mehr besaßen.

Der Leberfettgehalt selbst verlief im Laufe des Tages biphasisch mit 2 Maxima um 18 und 2 Uhr und einem eindeutligen Minimum um 14 Uhr.

Die örtliche Verteilung des Fettes erfolgte von der Läppchenperipherie fortschreitend zum Zentrum, denselben Verlauf nahm auch die Entleerung. Der Leberglykogengehalt war minimal am Abend und am Tag, maximal gegen Ende der Nacht und zum frühen Morgen zu.

Direkt antagonistisch verhielt sich das Leberfett.

N. Hamar (31/32) versuchte eine Glucoseresorptionsrhythmik aus dem Dünndarm nachzuweisen.

Er führte seine Experimente an 180 - 240 g schweren männlichen Ratten durch, die er in 3 Gruppen einteilte:

Gruppe I: bestand aus nicht hungernden Kontrolltieren
Gruppe II: aus 4 Tage hungernden Tieren und
Gruppe III: aus 4 Tage hungernden, epinephrektomierten Individuen

Nach 45 Minuten bestimmte er die verbliebene Glucose bei den Tieren nach Bertrand, denen er Glucose in mit Ringerlösung verdünntem Darminhalt oder in reiner Ringerlösung in die mit Ringerlösung ausgespülte Jejunumschlinge injizierte.

Diese in 45 Minuten aus eigenem Darminhalt oder Ringerlösung aufgesaugte Glucose aus isolierter Jejunumschlinge normaler, nicht hungernder Ratten in der Zeit von 9 - 19 Uhr ergab, daß um 9 Uhr in 45 Minuten etwa 40 % der Glucose resorbiert war. Das Resorptionsvermögen stieg dann linear über den ganzen Tag bis um 16 Uhr an und erreichte zwischen 16 - 17 Uhr mit 90 % seine Sättigung.
Die Art des Lösungsmittels für Glucose war dabei ohne Bedeutung.

Bei den hungernden Tieren blieb die Resorptionsquote von 9 - 14 Uhr mit 30 % annähernd konstant, stieg dann relativ schnell an und erreichte mit einer Stunde Verzögerung gegenüber den Kontrolltieren mit 70 % ihre Asymptote, wobei die mit eigenem Darminhalt injizierten Ratten in ihrem Resorptionsvermögen etwas hinter denen mit Darminhalt nicht hungernder Tiere injizierten zurück blieben. Die Kurvenformen waren dieselben.

Eine Periodizität der Glucoseresorption auch bei hungernden Individuen glaubt Hamar mit der Tatsache belegt, daß ein in Prozenten ausgedrückter, größenmäßig völlig gleichwertiger Unterschied zwischen den niedrigsten Vormittagswerten und den höchsten Nachtmittagswerten beider Kurvenformen (der, der Kontrolltiere und der der Hungertiere) besteht.

Schließlich wies das Glucoseresorptionsverhalten epinephrektomierter Ratten je nach Darminhalt 2 unterschiedliche Kurven auf, die in ihrem Verlauf stark dem der Hungertiere glichen, nur wesentlich flacher verliefen.

Der Unterschied zwischen dem niedrigsten Vormittagswert und dem höchsten Nachmittagsspiegel überschritt bei den mit eigenem Darminhalt behandelten Ratten nicht die 40 %, bei den mit Darminhalt nicht hungernder Tiere injizierten nicht die 70 %.

Dabei zeigten besonders erstere kaum eine nachmittägliche Steigerung der Resorption.

Ein Vergleich mit den beiden anderen Versuchen läßt eine deutliche Verzögerung der Glucoseresorption epinephrektomierter Ratten erkennen. Der Darminhalt nicht hungernder Ratten übte zum Zeitpunkt des Aufsaugminimums keinen Einfluß auf die Resorption aus, zur Zeit des Maximums bewirkte er nur eine Steigerung um 40 %.

Hamer untersuchte auch das Glucoseresorptionsvermögen 20 männlicher, 200 - 300 g schwerer Ratten auch im Winter. Zu diesem Zweck narkotisierte er die Tiere mit Urethan, band das Jejunum unterhalb des Duodenums ab und führte 30 cm distal davon eine Känule in den Darm ein.

Die Darmlösungen wurden folgendermaßen verteilt:

1. Der Darminhalt epinephrektomierter, 4 Tage hungernder Ratten wurde nur solchen verabreicht
2. Den Darminhalt normaler, 4 Tage hungernder Ratten erhielt je eine Gruppe epinephrektomierter und 4 Tage hungernder Tiere

3. Der Darminhalt normaler, leicht hungernder Ratten wurde sowohl epinephrektomierten, als auch 4 Tage hungernden und nicht hungernden Kontrolltieren injiziert.

Nach seinen Ergebnissen wiesen die nicht hungernden Kontrolltiere mit 87 % die größte Glucoseresorptionsquote auf, ihr schlossen sich die Hungertier mit 52 % an, am geringsten war die Resorption bei den epinephrektomierten Ratten mit 36 %. Diese Werte gelten für die im eigenen Darminhalt gelöste Glucose.

Der mit Ringerlösung verdünnte Darminhalt nicht hungernder Ratten bewirkte sowohl bei 4 Tage hungernden als auch bei den epinephrektomierten Individuen eine Resorptionssteigerung von 52 auf 60 % bzw. von 36 auf 54 %.

Demgegenüber steht die Wirkungslosigkeit des Darminhaltes der 4 Tage hungernden Tiere; die Resorptionsquote betrug bei den epinerphrektomierten Ratten weiterhin 36 %.

Das Gewicht der Nebenniere vermehrte sich während der Hungerphasen um 32 %.

Ekman und Holmgren (23) erforschten Zusammenhänge zwischen Leberrhythmus und Nahrungsaufnahme an 195 männlichen Mäusen.

Bei den Tagesversuchen mit freiem Nahrungszugang nach 24stündigem Fasten stieg der Mageninhalt besonders in der ersten Stunde an.

Das Leberglykogen stieg geradlinig bis 19 Uhr an, danach nur noch unbedeutend. Nach 24 Stunden war es trotz Nahrungszufuhr wieder gesunken.

Das Lebergewicht stieg parallel zum Glykogen an.

Auch bei den Nachtexperimenten stieg der Mageninhalt besonders in der ersten Stunde nach Beendigung der Fastenperiode, auch hier das Leberglykogen geradlinig bis 12 Stunden nach Beginn der freien Nahrungs-

zufuhr an, um hier ein Maximum zu erreichen.

Im Allgemeinen glichen sich beide Kurven ziemlich, nur daß der Anstieg bei den Nachttieren etwas diskontinuierlicher verlief und der 24Stunden-Wert höher lag als bei den Tagtieren.

Zur Ergänzung des vorhergehenden Experimentes führten die Autoren einen Versuch mit radioaktivem Phosphor durch. Diese Untersuchung basierte auf der Tatsache, daß die ATP-Spaltung einen zentralen Mechanismus des Kohlehydratmetabolismus darstellt, wobei die größte Menge an Phosphaten bereits 10 - 15 Minuten nach Beginn der Hydrolyse in N HCI entsteht, während der Anstieg des durch Licht hydrolisierbaren und nicht aus ATP stammenden Phosphats im Leberextrakt gering ist.

Nach 24 Stunden Fasten durften die Tiere 4 Stunden lang fressen. 1 Stunden vor der Tötung, die um 2 und 14 Uhr erfolgte, wurde ihnen intraperitoneal $Na_2\ PO_4$ mit P^{32} verabreicht.

Bestimmt wurden P und P^{32}, anorganischer und organischer Phosphor, wobei die Autoren für die Bestimmung der Radioaktivität ein Geiger-Müller-Zählrohr verwendeten.

Ein sicherer Unterschied der Größe der Aktivität zeigte sich bei der 10minütigen Hydrolyse, mit einer Aktivität von 18,8 um 14 Uhr und 32,8 um 2 Uhr, woraus sich ein größerer Energieumsatz bei Nacht ablesen läßt.

Der Hungerversuch ergab bei den Tagtieren ein spürbares Absinken des Glykogengehaltes erst nach 6 Stunden; vorher war kein Einfluß des Hungers zu erkennen.

Vergleicht man diese Werte mit denen des Nachtexperimentes, so läßt sich ein ziemlich paralleler Verlauf aber mit durchwegs höheren Werten bei den Nachttieren nachweisen.

Parallel zu diesen Untersuchungen ließen Ekman und Holmgren morphologische Studien laufen, die die Glykogenverteilung aufklären sollten.

Im ersten Experiment zeigten 1 Stunde nach Fastenende nahezu sämtliche Tiere eine läppchenperiphere Glykogenlokalisation, während 2 Stunden danach eine diffuse Verteilung vorherrschte.

Dabei wiesen bei den Nachttieren nach 5 Stunden fast alle Zellen den diffusen Verteilungstyp auf, während die Tagestiere 6 Stunden dafür benötigten.

Nach 12 Stunden fand sich eine nur diffuse Glykogenablagerung, nach 24 Stunden bei den um 23 Uhr getöteten ein diffuses Verteilungsmuster, bei den um 11 Uhr getöteten 4 diffuse und 3 zentrale.

Eine 10%ige Glucoseinjektion von 0,5ml 1 1/2 Stunden nach Fastenende intraperitoneal verabreicht, zog bei allen 7 Versuchstieren eine periphere Glykogenablagerung nach sich, während 3 entsprechende Kontrolltiere keinerlei Glykogen aufwiesen.

Nach 14 Stunden erst waren praktisch alle Zellen glykogenfrei.

Die Nachttiere besaßen meist diffus verteiltes Glykogen, nur in 3 Fällen trat eine zentrale Anordnung auf und bei zweien nach 10 und 12 Stunden eine periphere Glykogenspeicherung.

Ceuremans (16) injizierte je 3 männlichen und 3 weiblichen Wistar-Ratten in Form von Wasser oder Pellets, jeweils 0,1 - 0,15 ccm Mazola (Maisöl) vermittelst Labratomie unter Urethanharkose (1ml 10%/100g i.p.) ins obere Jejunum und bestimmte zu verschiedenen Zeiten in einem 3 - 4 cm langen Darmabschnitt um

2.00 Uhr
6.00 Uhr
10.00 Uhr
12.00 Uhr
14.00 Uhr
18.00 Uhr
22.00 Uhr

jeweils 1 Minute nach der Injektion lichtmikroskopisch die Fettaufnahme.

Des weiteren erhielten je 3 Männchen und 3 Weibchen einen von 15 Tieren um 2 Uhr gewonnenen Mazolachymus um 14 Uhr verabreicht.

Um 2 Uhr enthielten sämtliche Enterocyten Fett, die einzelnen Zellen für sich mehr als zu allen anderen Zeiten. Um 14 Uhr hingegen war nirgends neues Fett zu finden.

Von 14 - 2 Uhr nahm sowohl die Zahl der fettaufnehmenden Tiere als auch der absolute Fettgehalt zu, von 2 - 14 Uhr ab. Der um 14 Uhr injizierte Chymus bewirkte nur bei einem von 6 untersuchten Tieren eine etwa mittelstarke Fettaufnahme, bei vieren nur eine geringgradige und in einem Falle überhaupt keine.

Die Mikropinozytosehäufigkeit 1 Minute nach Mazolagabe lag um 10 Uhr bei durchschnittlich 9,25/100, um 2 Uhr bei 7,87, 8,91 bzw. 8,73.

Bei Hungertieren fanden sich um 10 uhr durchschnittlich Werte von 4,87 um 2 Uhr von 3,65, 5,66, 4,66.

Die Mikropinozytose schien kein rhythmisches Verhalten gleich dem der Fettablagerung aufzuweisen.

5. Innervation

Weitz und Vollers (86) verfolgten die Magenbewegungen von 4 gesunden 17-20-21-14 jährigen Arbeitslosen und auch bei sich selbst mit halbstarren Gummischläuchen, denen ein Gummifingerling am vorderen Ende aufgesetzt war.

Der Versuch wurde im Sommer um 7 Uhr, im Winter um 1/2 9 Uhr jeweils in nüchternem Zustand durchgeführt.

Mit der Volummessungsvorrichtung ließen sich vor allem 3 verschiedene Schwankungstypen verifizieren:

1. Zunächst sehr langsame Tonusschwankungen von sehr unterschiedlicher Dauer, während derer die Kurve insgesamt stieg oder fiel. (zwischen 75 und 250 Minuten nach 20 Stunden Fasten)
   Daneben Schwankungen von ca. 5 Minuten Dauer mit eher langsamen Anstieg und Abfall.
2. Diesen langsamen Schwankungen waren kurze, sogenannte Minutenschwankungen aufgesetzt. Diese Schwankungen variierten bei den einzelnen Versuchspersonen sehr stark, wie z.B. die besonders langsamen Erhebungen eines Phlegmatikers zeigten.
   Allgemein darf man sagen, daß den Hauptteil dieses Kurventyps die Einminutenschwankungen ausmachen, während die Zweiminutenschwankungen, die den einminütigen jeweils vorausgingen, und die einhalbminütigen, die sehr kurz andauerten.
3. Der dritte Verlaufstyp zeigte sich in einem völlig waagrechten Kurvenzug, was völliger Ruhe entsprach. Die Höhe des Tonus konnte dabei variieren.

Ein Vergleich der Amplituden ergab, die niedrigsten Ausschäge bei den Einhalbminutenschwankungen, während sich die größten Schwankungen beim Zweiminutentyp fanden. (hier sank allerdings aus Trägheitsgründen die Kurve insgesamt ab)

Den Beweis dafür, daß es sich bei den groben und bei den Minutenschwankungen um reine Tonusschwankungen handelte, lieferte ein Versuch mit zwei Gummiballons, von welchen der eine im Fundusbereich, der andere im unteren Magenteil zu liegen kam und deren Schwankungen, die völlig synchron aufgezeichnet wurden, keinerlei zeitliche Verschiebung aufwiesen.

Diese Schwankungen waren sehr unterschiedlich zu beeinflussen:

So blieben z.B. bei Vp.B die kurzen Erhebungen aus oder wurden rudimentär, und die Kurve fiel insgesamt ab, wenn er sich über eine Person ärgerte, die unbefugt den Untersuchungsraum betrat.

Schlaf übte keinen großen Einfluß auf die Motorik aus, ebensowenig zeitweiliges Absaugen von Magensaft. Nahrungsaufnahme ließ die Kurve von hohem Niveau aus fallen, bzw. von tiefem Niveau aus steigen.

Die kurzen Schwankungen verschwanden z.T. während und nach dem Essen, traten aber stets 1/2 Stunde vor der Magenentleerung wieder auf.

Die Regelmäßigkeit der peristaltischen Wellen schien stark vom Magentonus abzuhängen, denn bei 3 Versuchspersonen fand der Autor weniger Erhebungen und fehlende Minutenschwankungen bei Tonusabnahme. Die Amplitude vergrößerte sich mit zunehmenden Minutenschwankungen.

Dennoch waren die Kurvenmuster individuell und an verschiedenen Tagen sehr unterschiedlich. Z.B. fanden sich bei Versuchsperson U. mit den langsamsten Minutenschwankungen auch am wenigsten peristaltische Wellen. Nahrung beeinflußte die Motorik auf sehr verschiedene Weise:

Vo. steigerte seine Peristaltik nach Griesbrei, gleichzeitig nahmen aber die Minutenschwankungen ab.

Bei B. verringerte sich die Zahl der peristaltischen Wellen nach Aufnahme von Fleischpüree, Kartoffelbrei, Spinat. Die Minutenschwankungen verschwanden völlig. Nach Wiedereinsetzen derselben stieg auch die Peristaltik wieder an.

Die ersten Aufzeichnungen konnten bereits innerhalb der Kardia registriert werden, wobei die höchsten Werte bei 30-40/10 Minuten lagen.

Den peristaltischen Ursprung dieser Wellen bewiesen die Autoren mittels zwei, örtlich verschieden lokalisierter Luftballons, deren Schwankungen bei simultaner Registrierung zeitlich differierten.

Schließlich stellten Weitz und Vollers auch Zusammenhänge zwischen Minutenschwankungen und Peristaltik fest und zwar insofern als Minutenschwankungen bei Tonuszunahme größere peristaltische Wellen, bei Tonusabnahme hingegen kleinere peristaltische Wellen bedingten.

Mit der gleichen Methode, nur mit verkürztem Fingerling verfolgten Weitz und Vollers (85) auch Dünn- und Dickdarmbewegungen.

In den Dünndarmabschnitten fand Weitz:

1. viele kleine 1/10 Minutenschwankungen (9-13/min) von großer Regelmäßigkeit.
2. seltenere, unregelmäßigere 1/4 Minutenschwankungen verschiedener Höhe
3. daneben 1/2 - 1 Minutenschwankungen, die unregelmäßiger als in anderen Magen-Darmabschnitten verliefen und sich nie synchron zu den Minutenschwankungen des Magens verhielten
4. Schließlich gab es noch langsame Schwankungen von mehreren Minuten Dauer, mit zunächst 1/4 Minutenschwankungen im ansteigenden Kurventeil, in 1/10 Minutenschwankungen übergehend, die an Regelmäßigkeit, Höhe und Frequenz laufend zunahmen und im abfallenden Kurventeil wieder verschwanden.

Je tiefer der Schlauch im Dünndarm zu liegen kam, umso gleichförmiger und flacher wurden die Kurvenzüge, was aber auch durch den längeren Schlauch bedingt gewesen sein mag.

Die 1/10 Minutenschwankungen schienen nach demselben Versuch peristaltische Wellen zu sein, und da bei Tonuszunahme die 1/4 minütigen Schwankungen oft in 1/10 minütige übergingen, lag es nahe auch diese der Peristaltik zuzuschreiben.

Im Rectum fanden sich nur sehr uncharakteristische Bewegungen. Bereits in der Flexura sigmoidea und Pars descendens des Colons aber, konnten 1/2-1 Min-

nutenschwankungen, die oft sehr langsamen, flachen, d.h. hügeligen Erhebungen aufgesetzt waren, verzeichnet werden.

Einige Kurven wiesen auch kurze Wellen mit 4-5 Erhebungen/min. auf.

Bei synchroner Aufzeichnung der Magen- und Colon-Kontraktionen entsprach gelegentlich einer Magenbewegung auch eine Dickdarmbewegung. Meist aber war der Magenrhythmus etwas langsamer; dennoch entsprach sehr oft dem starken Anstieg der Magenkurve ein ebenso deutlicher Anstieg der Colonkurve.

In 20 cm Abstand wurden zwei völlig gleich große und gleich stark gefüllte Ballons in den Dickdarm eingeführt und die Bewegungen aufgezeichnet. Oft erfolgten die Ausschläge gleichzeitig, zum Teil aber fielen auf eine in höheren Abschnitten gelegene Erhebung zwei tiefer gelegene, wobei die eine der oberen vorausging, die andere ihr folgte.

Seltener folgten auf zwei proximale Gipfel drei distale, niemals aber waren die Verhältnisse umgekehrt.

Ein Druckvergleich der Kurven eines Hundes zeigte, daß der Druckanstieg im unteren Teil oft dem im oberen Abschnitt folgte, nicht selten aber verlief er an den verschiedanen Abschnitten synchron.

Ebenfalls am Hund stellte Weitz fest, daß auf 35 Erhebungen in der Pars descendens 44 in der Flexura hepatica kamen, während sich die Erhebungen in Flexura sigmoidea und Pars descendens vollkommen entsprachen, da bei langsamen Herausziehen des Schlauches keine Kurvenveränderung eintrat.

Bloom (12) beobachtete bei 3 gesunden Frauen im Alter von 20,24 und 28 Jahren nach 8stündigen Fasten die Motilität des Magens und des Duodenums über 24 Stunden hinweg.

Er unterschied nur zwischen vorhandener und nicht vorhandener Motilität, wobei er eine Bewegung als Mo-

tilität nur dann wertete, wenn mindestens 5 Wellen mit einer Amplitude von mehr als 5 cm Höhe im Mindestabstand von 3 Minuten aufeinander folgten.

Durch Einteiling in Stufen von 0-12 für das Ausmaß des Hungers wurden die Angaben quantitativ ausgewertet.

Zunächst entdeckten Bloom und Mitarbeiter eine nachts und während des Schlafes verstärkte Motilität von Magen und Duodenum (23-7 Uhr), wobei sie bei 2 Personen zwischen 23-7 Uhr, und bei einer zwischen 21-7 Uhr verstärkt auftrat.

Außerdem liefen beide Aktivitäten ziemlich synchron.

Das Duodenum setzte sehr rasch nach dem Magen mit seiner Tätigkeit ein. Auf 21 Perioden des Magens kamen 17 des Duodenums und von 25 Duodenumaktivitäten folgten 17 dem Magen auf den Fuß.

Im zweiten Versuch nahmen die Frauen Nahrung kurz nach Mittag, am mittleren und späten Nachmittag, um 20.30 Uhr und am folgenden Morgen zwischen 8-9 Uhr zu sich.

Hierbei fielen Magen- und Duodenumaktivität nur einmal 25 bzw. 20 Minuten vor der Mahlzeit aus.

Das Hungergefühl steigerte sich stetig von einer Mahlzeit zur andern, wonach es zunächst abrupt aufhörte um bald danach erneut anzusteigen. So war in 64 % vorhandener Motilität ein Hungeranstieg zu verzeichnen, das entspricht wenig mehr als bei zufällig verteilter Motilität während des Hungers. Gegen einen Einfluß der Motilität auf das Hungergefühl sprechen zwei weitere Befunde:

1. fand Bloom in einem Falle keinerlei Bewegungen während starken Hungers
2. fiel die längste, ununterbrochene Periode von Magentätigkeit in die längste Zeitspanne, in welcher kein Hunger auftrat.

6. Defäkation

Wienbeck und Kreuzpaintner (87) inplantierten 6 gesunden Katzen (2 Männchen, 4 Weibchen) von 1,9-3,2 kg Körpergewicht je eine Silberelektrodennadel im Abstand von 6 cm ins colon ascends, Colon transversum und Colon descendens.

4 Tiere erhielten auch je 1 Elektrode in die linke und rechte Colonflexur sowie am proximalen Colon ascendens und am distalen Colon descendens im Abstand von 3 cm. Über 2-6 Monate fertigten die Autoren mittels flexibler Leitungsdrähte elektromyographische Aufzeichnungen an.

Die Registrierung begann im Wechsel morgens oder abends nach 12stündigem Fasten und nach 30-60 minütiger Eingewöhnung. Während der 24stündigen Untersuchung wurden die Tiere in den 12 Experimenten je einmal zu verschiedenen Tageszeiten mit 100 g Dosenfutter (Whiskas) und 80 ml verdünnter Milch gefüttert, so daß jede Tageszeit einmal vertreten war.

Von 6 - 18 Uhr war der Raum beleuchtet, die restliche Zeit verdunkelt.

Die Messung erfolgte in 60 minütigen Abständen. Zunächst konnten sehr verschiedene Aktivitätsmuster, wie Spikes, Oszillationen, regelmäßige langsame Wellen, Minutenrhythmus und komplexe Aktivitäten registriert werden. Die langsamen Wellen traten gewöhnlich kontinuierlich auf, während die anderen Aktivitäten nur intermittierend zu sehen waren. Spikes und Oszillationen erschienen gewöhnlich gemeinsam, gefolgt von circulären Muskelkontraktionen und waren den langsamen Wellen überlagert. Dieser Aktivitätskomplex war im proximalen Colonbereich wesentlich kürzer als im distalen. Daneben bestand ein etwa 18 minütiger Aktivitätskomplex, der in Minutenrhythmen zerlegt werden konnte und von welchem sich in Colon ascendens

und descendens die langsamen, regulären Wellen unterscheiden ließen. Diese elektrische Aktivität wanderte vom rechten zum linken Colon und erreichte das Colon ascenens zum Zeitpunkt der Defäkation.

Der Minutenrhythmus verlief über lange Strecken synchronisiert über das gesamte Colon, zu 63 % aber in umgekehrter Richtung.

Die Intervalle zwischen den Aktivitätskomplexen betrugen zw. 3-105 Minuten, im Mittel 28 Minuten. Bei Betrachtung der Tageszeit, war ein unterschiedliches Verhalten von proximalen und destalem Colon zu erkennen.

Das proximale Colon wies seine geringste Aktivität, definiert als rasche Aktivität (Spikes u. Oszillationen) zur Mittagszeit mit 17 % der gemssenen Zeit auf. Abends stieg die Tätigkeit bis Mitternacht auf 46 %, um vom frühen Morgen an bis um 3 Uhr wieder auf 18 % abzufallen. Ein zweiter geringerer Gipfel, der aber nicht bei allen Tieren zu finden war, trat um 9 Uhr auf.

Das distale Colon zeigte insgesamt geringere Schwankungen mit maximalen Werten um 16 Uhr (33 %) und einem Minimum um 7 Uhr mit 20 %, sehr ähnlich verhielt sich das Colon transversum.

Ein statistischer Vergleich verifizierte das Vorherrschen d. Colon-ascendens-Aktivität von 21-24 Uhr und in geringerem Maße von 7-9 Uhr, und das Überwiegen der Aktivität des Colon descendens mittags und von 15 - 16 Uhr.

Die Spontandefäkation erfolgte überwiegend vom frühen Abend bis Mitternacht, seltener früh morgens und kaum unter Tags.

Daneben konnte festgestellt werden, daß der Minutenrhythmus von 19-24 Uhr nur in 29 % der Meßdauer auftrat, während er die restliche Zeit des Tages zu 79 % vertreten war.

Die Colonmotilität, als Ergebnis der Stimulation durch Darminhalt, dürfte durch die zufällig verteilten Fütterungszeiten bei den tagesrhythmischen Schwankungen keine Rolle spielen.

II. Beeinflußbarkeit der Tagesrhythmen und ihre Grenzen

In der Literatur zeichnet sich nun im wesentlichen ein Streit um die Frage nach einen endogen oder exogen bedingten Rhythmus ab.

Jores (52) zitiert z. B. Osborn und Gibson, die eine streng ortsgebundene und damit exogen bedingte Tagesperiodik der Körpertemperatur vorfanden.

Dafür spricht ebenfalls die (zit. n. Hörmann) bei einer Stuporösen, aufgehobene tagesperiodische Temperaturkurve, nachdem sie sich in einem dunklen Raum aufgehalten hatte.

Ebenso schwand die tagesrhythmisch schwankende Temperaturkurve zweier blinder Frauen, die sich 24 Stunden ohne ihr Wissen in Dunkelheit aufhielten, ihren Tagesablauf aber völlig normal gestalteten.

Wahrscheinlich ist eine exogene Beeinflussung der Tagesrhythmik auch aufgrund der von de Rudder (zit.) erwähnten 23 verschiedenen tagesperiodischen Abläufe in unserer unmittelbaren Umgebung.

Jores selbst ist nun geneigt, die von Kleinhook und Kalmus an Pflanzen und Tieren gewonnene Überzeugung von einer endonomen, aber durch exogene Faktoren gesteuerte Rhythmik, auch auf den Menschen zu übertragen.

Dem Licht dürfte dabei als Vermittler zwischen Aussenwelt, hormonellen (hypophysärem) System und Organen eine große Bedeutung zu kommen.

Berg (9) diskutiert zu dieser Streitfrage die Standpunkte Menzels und Bünnings. Menzel postuliert einen endogenen Rhythmus, da nicht alle interindividuellen Maximal- und Minimalwerte zum gleichen Zeitpunkt auftreten.

Dem hält Berg die Möglichkeit einer individuellen zeitlichen Verschiebung durch die örtlich und zeitlich verschiedenen geophysikalischen Rhythmus wie Luftelektrizität, Erdmagnetismus, Bodenatmung oder auch durch die individuell unterschiedlichen Reaktionsantworten, entgegen. Laut Bünning existiert ein endogener Rhythmus, der aber laufend durch äußere Faktoren reguliert werden muß.

Nach Berg spricht für eine exogene Tagesperiodik der streng 24stündige Rhythmus sowie die rasche Anpassung an die jeweilige Ortszeit.

Als Kompromiß wertet der Autor die Theorie Stieltes, der einen Eigenrhythmus nach Art der Kippschwingung postuliert, welcher durch äußere Faktoren laufend synchronisiert wird.

Zur Klärung der Existenz einer endogenen Komponente im tagesoeriodischen Geschehen des Organismus untersuchten Brown (15) und seine Mitarbeiter das Verhalten der Chromophoren bei 2 Gruppen von je 250 fiddler-Krebsen.

Eine Gruppe wurde im Marine Biological-Labaratorium, Woods Hole, in Massachusetts beobachtet, die andere zu den Laboratorien des Department of Zoology der Universität von Californien in Berkeley gefahren.

Da der Wert 2,5 für die Chromatophoren meist zum Zeitpunkt des Tag-Nacht-Übergangs auftrat, wurde er zur Bestimmung des Umschlagszeitpunktes verwendet.

Unter gleichen Untersuchungsbedingungen und konstanter Beleuchtung passierten die Woods-Hole-Tiere an 6 Beobachtungstagen diesen Wert durchschnittlich um

6.44 Uhr a.m. EST, die in Californien um 6.56 Uhr a.m. EST. Abends lag dieser Wert für die Woods-Hole-Tiere um 8,36 p-m- EST, für die in Berkeley um 9.08 p.m. EST. Demnach trat die Tagphase für die Berkeley-Krebse durchschnittlich 12 Minuten nach denen in Woods-Hole ein, die Nachtphase kam mit 32 Minuten Verspätung gegenüber denen in Massachusetts. Somit kam der Umschlagspunkt bei den Berkeley-Krebsen im Durchschnitt 22 Minuten später als bei den Anderen.

Daneben zeigte sich auch ein gewisser Trend im Verhalten der Chromatophoren:

Vom 18. - 20. August lag bei den Woods-Hole-Krebsen die Abendzeit gegenüber dem Mittelwert aus allen 6 Tagen durchschnittlich 56 Minuten früher, bei den Californischen um 53 Minuten.

Vom 21. - 23. August dagegen lagen dieselben Werte um 84 bzw. 80 Minuten später.

Morgens erreichte die in Masachusettes verbliebene Gruppe den 2.5-Wert in den ersten 3 Tagen durchschnittlich 19 Minuten, die Berkeley-Gruppe 26 Minuten vor dem 6-Tage-Durchschnittswert, an den letzten Tagen lagen sie 14 bzw. 26 Minuten hinter diesem Zeitpunkt.

Der Durchschnitt aus Morgen- und Abendwerten ergab eine 38minütige Verfrühung für die Woods-Hole-Tiere und eine 40minütige für die in Berkeley, sowie eine 49 minütige Verspätung der ersteren und eine 53minütige der letzteren an den 3 ersten bzw. 3 letzten Tagen gegenüber dem Mittelwert aus allen 6 Tagen.

Unter Hinzuziehung weiterer 33 Umschlagspunkte, insbesondere für 2,0; 2,5; und 3, ergab sich eine durchschnittliche Phasendifferenz zur Sonnenzeit von $25{,}2 \pm 6{,}26$ Minuten, mit einem mittleren Fehler von 4,02, was einer zufälligen, durchschnittlichen Differenz in einem von 15000 Fällen entsprach. Der Unterschied war also signifikant.

Aschoff (4) nun untersuchte einzelne exogene Faktoren, sogenannte Zeitgeber der Tagesperiodik.

Er fand bei Nagern und Vögeln nach Ausschaltung regelmäßiger Belichtungs-Temperatur- und Geräuschschwankungen eine von der Erdumdrehung abweichende lokomotorische Aktivitätsperiodik.

Ebenso beobachtete er bei Eidechsen unter konstanten Umweltbedingungen spontane Frequenzänderungen.

Bei der Seefeder Cavernularia entdeckte er im Dauerdunkel über 108 Tage mit Unterbrechungen, bei 4 Individuen eine Streckperiodik zwischen 12 - 39 Stunden, im Mittel allerdings weniger als 24 Stunden.

Ein 12stündiger, inverser Belichtungswechsel führte bei den verschiedensten tagesperiodischen Vorgängen zu einer Rhythmusumkehr.

So verlief die lokomotorische Aktivität von Nagern, Vögeln, Insekten, Eidechsen und Crustaceen entgegengesetzt, der Östrusbeginn und die Paarung von Ratten und Mäusen kehrten sich um, ebenso die Eiablage von Insekten und Haushühnern, sowie die Temperaturkurve von Affen, Wildvögeln und Hühnern, auch die Mitosezahlen in den Hoden von Sperlingen und die Chromatophoren der Haut von Crustaceen und Stabheuschrecken richteten sich nach dem neuen Belichtungsrhythmus; selbst der Fortpflanzungsrhythmus von Parasiten kehrte sich um.

Nach 3 - 6 Tagen war die Rhythmusumkehr üblicherweise vollzogen, hing aber von der Intensitätsamplitude zwischen Licht- und Dunkelphase ab.

Die wenigen Fälle, in denen keine Änderung der Periodik eintrat, führt Aschoff auf nicht erfaßte Zeitgeber zurück.

In den vorgenannten Fällen blieb die 24stündige Periodik erhalten.

Bei Veränderung der Zeitgeberfrequenz nun, war der Erfolg umso größer, je stärker der exogen bedingte Reiz war.

So gelang z.B. eine Umwandlung der 24 Stunden-Periodik in eine 2x12stündige hinsichtlich der Aktivität von Ratten (zit. n. Browman), des Gesangs der Heuschrecken (zit. n. Nielson) und des Chromatophorenwechsels der Haut bei Idotes (zit. n. Meke).

So blieb allerdings der 4. Takt betonter oder die Tiere fielen nach kurzer Anpassung in ihren alten 24stündigen Rhythmus zurück (zit. n. Boughton Browman). Die Leichtigkeit der Anpassung an einen 12 stündigen Rhythmus möchte Aschoff damit begründen, daß viele Rhythmen sowieso 2gipflig verlaufen, wenn auch der 2. Gipfel meist etwas geringer ausgeprägt ist. Durch Vorgabe eines 16:16 Stunden-Tages konnte kein entsprechender Aktivitätsrhythmus bei Käfern ausgelöst werden (zit. n. Hampel u. Brehm) ebensowenig eine entsprechende Chromatophorenperiodik bei Uca pugnax (zit. n. Webb)

8:8 Stunden-Licht-Dunkelwechsel war praktisch unwirksam, wie Versuche hinsichtlich der Rattenaktivität (zit. n. Henningsen-Krarup) ergaben.

Andererseits scheint eine gewisse Modulierbarkeit der Frequenz zu bestehen, da sich bei ausreichend langem 14:14 Stunden-Beleuchtungswechsel wahrscheinlich eine 28stündige Temperaturperiode bei Kanarienvögeln ausbildet (zit. n. Boya).

Ohne Schwierigkeiten kann auch die normale 24-Stunden-Aktivitätsperiode der Mäuse in eine 23 bzw. 25 stündige umgewandelt werden. Bei größeren Abweichungen vom Grundrhythmus wird sie allerdings unabhängig vom Zeitgeber. An eine 22 bzw. 26 stündige Rhythmik können sich die Tiere nur bei schrittweiser, in größeren Zeitabständen erfolgender Frequenzänderung des Zeitgebers anpassen.

Auch bei einfachen Wasserorganismen wie der Seefeder ließ sich die Frequenz nur bis zu einer bestimmten Grenze verändern, z.B. bis zu einem 15:15 Stunden-Tag,

bei einer Frequenz von 18:18 Stunden eilte sie dem Zeitgeber voraus. (zit. n. Mori)

Aschoff unterscheidet nun zwischen metereologischen und ökologisch-soziologischen Zeitgebern.

Zu ersteren zählt das Licht, das seine Wirkung über die Augen ausübt, wie Versuche an Kanarienvögeln bewiesen (zit. n. Stauber), denen bei Dauerlicht jeweils für 12 Stunden schwarze Kappen über den Kopf gezogen wurden, womit die normale Tagesperiodik erhalten blieb. Ebenso konnte die Tagesrhythmik operierter, blinder Ratten bei Inversion des Licht-Dunkel-Wechsels beibehalten werden (zit. n. Hunt und Schlossberg)

Ein weiterer metereologischer Zeitgeber ist die Temperaturschwankung der in besonderem Maße blinde Tiere folgen.

So fällt das Aktivitätsmaximum augenloser Ratten (gemessen mit der Lauftrommel) immer in die Kaltphase (zit. n. Browman, 1943; Calhoun 1945).

Diese temperaturgesteuerte Periodik läßt sich bei sehenden Tieren durch Dauerlicht bzw. Dauerdunkel sichtbar machen. Die bei Dauerlicht herabgesetzte, bei Dauerdunkel erhöhte Gesamtaktivität bleibt bei ausreichend großen Temperaturunterschieden periodisch; sobald aber wieder Licht-Dunkel-Wechsel eingeschaltet wird, richtet sie sich ausschließlich wieder nach diesem.

Von besonderer Bedeutung ist der Temperaturwechsel für Insekten und Kaltblüter: So konnte die Chromatophorenperiodik von Salamenderlarven durch Temperaturwechsel gesteuert werden (zit. n. Pauli 1926) auch die Aktivitätsperiodik des australischen Diebkäfers konnte bei Dauerlicht durch Temperaturschwankungen zwischen 23 - 17° C fortgesetzt werden, wobei die maximale Aktivität mit dem Temperaturabfall zusammenfiel. (zit. n. Benthley u. Mitarb. 1942).

Ebenso ist die Aktivität der Ameise an eine bestimmte Vorzugstemperatur gebunden.

Als letzter, aber noch sehr wenig erforschter, metereologischen Zeitgeber wird die Luftfeuchtigkeit diskutiert, deren Bedeutung für die Schneckenaktivität von Szymanski erwähnt wird.

Neben diesen rein metereologischen Faktoren spielen aber in hohlem Maße auch ökologische Zeitgeber eine Rolle; und unter diesen wiederum die beuteabhängige Periodik.

Als gutes Beispiel hierfür sei das abendliche Springen der Lachse genannt, das sich nach dem Aktivitätsmaximum der Teichinsekten richtet. (zit. n. Phillips 1937). Nach Henningsen (1932) wird der Rhythmus auch durch den Geschlechtspartner beeinflußt, wie die 4-tägige Aktivitätsperiodik eines Rattenmännchens zeigte, die sich nach dem östrusbedingten 4-Tagesrhythmus des Weibchens richtete. Eventuell spielen auch Duft- und Geräuschperioden dabei eine Rolle. Shirrley (1928) postuliert eine Bedeutung der Geräuschperiodik besonders für die Rattenaktivität.

Auch der Fütterungstermin kann eine bei verschärftem Futterreiz (wenig Futter kurzfristig angeboten) zum Zeitgeber werden.

Bei natürlichem Licht-Dunkel-Wechsel lag bei Fütterung zwischen 11 - 12 Uhr mit 4g/die das Aktivitätsmaximum zwischen 18 - 22 Uhr, mit 2,5g/die zum selben Zeitpunkt aber war der Gipfel der Aktivität auf den Vormittag verschoben. (zit. n. Achelis und Nothdurft 1939)

Fraps und Mitarbeiter (1967) erreichten bei Hühnern durch Fütterung von 6-20 Uhr, daß 95 % aller Eier zur Fütterungszeit gelegt wurden, bei Fütterung zwischen 20 - 4 Uhr nach 19 Tagen 88 % in dieser Zeitspanne (Inversion). Durch Fütterung von 8-16 Uhr wurde nach 15 Tagen zu 50 % Rückinversion erreicht.

Bei einmaliger täglicher Futtergabe richtete sich das Aktivitätsmaximum bei Mäusen im Dauerdunkel meist nach dem Fütterungstermin. Bei reichlicher Nahrungszufuhr folgten nur einige Tiere dem Fütterungszeitpunkt, bei kurzfristigem, geringen Fütterungsverbot dagegen konnte das Aktivitätsmaximum auf die verschiedensten Tageszeiten verlegt werden.

Betrachtet man die Wirksamkeit der einzelnen Zeitgeber, stellt man häufig fest, daß bei gleichzeitig einwirkenden Zeitgebern einer dominiert.

Den Übergang vom Zeitgeber "Beleuchtungswechsel" zum Zeitgeber "Futter" demonstrierte Stauber (1939) an dem Parasiten Plasmodium cathemerium des Kanarienvogels, dessen Fortpflanzungszyklus der Temperaturkurve des Wirtes folgt, welche in der Hellphase ansteigt.

Bei Fütterung zur Zeit der lichtschwachen Phase mit 16 bzw. 48 lux gegenüber 1130 bzw. 440 lux richtete sich der Fortpflanzungsrhythmus völlig nach der helleren Phase. Nach Verminderung der Belichtungswechselamplitude auf 210:75 lux wurde die Fütterungszeit als Zeitgeber wirksam: statt Ausschwemmung der Schizonten ins Blut zur Zeit der Hellphase erfolgte sie nun am Ende der Fütterungsperiode.

Im arktischen Sommer tritt an die Stelle der fehlenden, nächtlichen Dunkelheit die nachmittägliche Schwüle als Auslöser der Inaktivitätsphase der Vögel. (zit. n. N. Palmgren 1935)

Die Penetranz eines Zeitgebers hängt aber auch von der Reizempfänglichkeit des Tieres ab, die natürlich individuell stark variiert, bedingt durch Alter, Wachstum, Jahreszeit und andere Umweltfaktoren. Es ist daher schwierig einzelne tierische Perioden bestimmten Zeitgebern zuzuordnen.

Ein schönes Beispiel hierfür ist die nach den Jahres-

zeiten erhebliche Schwankung des Erwachens einzelner Vogelarten (zit. n. Schwann, Döring) Schwann berichtet, daß die sogenannte Weckhelligkeit bis zum Ende der Brunstzeit zunehmend geringer, d. h. die Reizempfänglichkeit größer wird, und in der Mauser wieder fällt.

Die Zuflugszeit, besonders die Zuflugsmaxima der Amseln zu ihren Schlafplätzen verlagert sich im Winter immer mehr hinter die Sonnenuntergangszeit. (zit. m. Heyder 1933/35) Diese innere Umstimmung erreicht ihr Maximum erst Ende Januar und kehrt sich von da ab bis zur Brunstzeit wieder um, wo bei maximaler Reizempfänglichkeit die spätesten Einflüge zu beobachten sind.

Da mit Verringerung der Reizempfindlichkeit auch eine verminderte Synchronisierungswirkung einhergeht, ist es nicht verwunderlich, daß Palmgren (1943) im Herbst eine größere, individuelle Variationsbreite der Weck- und Einschlafhelligkeit entdeckte.

Auch im Laufe eines Tages ändern sich physiologische Zustände und führen zu einer Abnahme der Reizempfänglichkeit gegen Abend und damit zu einer verminderten Synchronisation, was sich in einer größeren, individuellen Schwankung der Einschlaf- gegenüber den Aufwachzeiten äußert. (zit. n. Mori 1945) Eine besonders ausgeprägte Umstimmung erfolgt zur Zugzeit der Vögel, wie die plötzliche Nachtaktivität insektenfressender, tagaktiver Vögel beweist. (zit. n. Palmgren 1949)

Auch die Charakteristik des Zuges kann sich ändern: So ziehen Buchfinken im Frühjahr mittags am stärksten, im Herbst dagegen morgens. (zit. n. v. Haartman und Bergmann 1943)

Der Winter besitzt ebenfalls einen gewissen Einfluß, wie z. B. beim Steinschmätzer, der im Herbst morgens und abends größte Gesangsfreude zeigt, im Winter nur noch abends (zit. n. Hartley 1949)

Neben all diesen Beispielen spricht auch die Tatsache, daß bei Langstreckenflügen über mehrere Breitengrade nach 3 - 6 Tagen meist eine Anpassung an die Ortszeit erfolgt war, für einen exogenen Rhythmus, für eine endogene Komponente dagegen die fortdauernde Eigenfrequenz einer Periodik nach Ausschluß aller Zeitgebers, sowie die mit Phasenverschiebung beantwortete Frequenzänderung des Zeitgebers.

Die Entstehung der Periodik scheint im heranwachsenden Tier vor sich zu gehen und ihre maximale Ausprägung im ausgewachsenen Jungtier zu erreichen. (zit. n. Matutani und Mori 1950, am Beispiel von Stabheuschnecken)

Dies kann durch längere Zeitgebereinwirkung bedingt sein, (z. B. bedingter Reflex) ebensogut aber auch durch eine spätere Ausbildung entsprechender Zwischenhirnstrukturen.

Schenk (79) schreibt den Haupteinfluß auf die Tagesrhythmik der Sonnenenergie zu. So soll die morgendliche Zunahme der Sonnenenergie einen Anstieg sämtlicher sympathischer Aktivitäten wie Puls, Blutdruck und Vitalkapazität zur Folge haben, beginndend zwischen 2 - 4 Uhr und endend mit Maximalwerten zwischen 16 - 18 Uhr. Abends gewinnt dann der parasympathische Einfluß die Überhand und bremst durch die nächtliche Alkalose das sympathische System.

Einen Beweis für diese Theorie sieht der Autor in der von Osborne und Gibson nachgewiesenen Abhängigkeit der Rhythmen von der Ortszeit sowie deren kaum nachweisbare Beeinflußbarkeit durch Nahrungs- oder Aktivitätsänderung.

Daneben besteht allerdings ein 12stündiger Ermündungsrhythmus mit einem Absinken der sympathischen Aktivität zwischen 12 - 14 Uhr, der in einer Erschöpfung der Nebenniere und der Hypophyse begründet ist.

Auch die Hautdurchblutung verläuft periodisch mit einem Maximum mit 30 - 45 cal/qm Std. und einem Minimum von 10 - 15 cal/qm Std. um 10 bzw. 14 Uhr.

Insgesamt gesehen ist der organeigene Rhythmus allerdings nur locker an den kosmischen Rhythmus gebunden und kann natürlich individuell stark variieren, einerseits infolge konstitutioneller Faktoren, andererseits durch Gewöhnung, die mit der zunehmenden Entwicklung der Großhirnrinde über willkürliche Beeinflussung des Nervensystems erfolgt.

Beeinflußt kann der Rhythmus auch durch seelische Störungen werden:

So können große seelische Belastungen zu erhöhtem Vagotonus und den damit verbundenen Folgen für den Organismus führen, wie Pupillenverengung, Bradykardie, Atemverlangsamung- und vertiefung, sowie Zunahme der Säurekonzentration und Säuremenge des Magens. Solche Personen erwachen oft zwischen 0 - 2 Uhr, schweißgebadet und mit Hunger- und Säuregefühl im Magen. Auch häufen sich in der Nacht Dickdarm-Gallen- und Nierenkoliken infolge nächtlicher Vagotonie.

Jores (51) unterscheidet zwischen gekoppelten Rhythmen, die in Abhängigkeit vom Schlaf-Wach-Rhythmus erfolgen (z. B. Blutdruck, Herzfrequenz, Erregbarkeit des Atemzentrums und daraus resultierende Säurung des Blutes) und vollkommen unabhängigen rhythmischen Vorgängen, wie dem tagesperiodischen Temperaturverlauf.

Erstere lassen sich sehr leicht durch eine Umstellung der Lebensweise verändern, während letztere weitgehend unabhängig von äußeren Faktoren ablaufen, wie Temperaturkontrollen an Nachtarbeitern (zit. n. F.G. Benedict), Untersuchungen der charakteristischen Wasserausscheidung mit einem Minimum gegen 24 Uhr und einem Maximum vormittags (zit. n. Jores) und die Entdeckung der tagesperiodischen Leberfunktion beweisen.

Alle diese Rhythmen stellen vom Hypophysen-Zwischenhirn-System gesteuerte Vorgänge dar, so daß es nahelag,

ihre Ursache in diesen Regionen zu suchen, zumal Krankheiten im Zwischenhirnbereich zu einer Störung der rhythmischen Abläufe führen, und eine Reihe von Untersuchungen ihre Abhängigkeit vom Tageslicht nachwiesen: Bei einer Stuperösen konnten durch einen dreitägigen Aufenthalt in völliger Dunkelheit die charakteristischen Temperaturschwankungen aufgehoben werden (zit.n. Hörmann) und der Physiologe Osborne entdeckte bei einer Reise von Südafrika nach Australien an sich selbst eine Abhängigkeit der Körpertemperatur von der Ortszeit.

Der Autor hat nun die Vorstellung, daß ein im Hypophysenzwischenlappen lokalisiertes Licht- bzw. Pigmenthormon (Melanophorenhormon) durch einen, über Nervus opticus, Thalamus und eine noch nicht nachgewiesene Verbindung zum N. supraopticus und von hier über den Hypophysenhinterlappen zum Hypophysenzwischenlappen vermittelten Reiz produziert und ausgeschüttet wird. Daneben sind aber auch zentrale Angriffspunkte im Zwischenhirn selbst wahrscheinlich, wo dasselbe Hormon bereits gefunden wurde (zit. n. B. Zondeck und Krohn). Sie könnten nach Jores' Meinung für die Umstellung der einzelnen Rhythmen verantwortlich sein.

Derselbe Autor entdeckte bei 4 weiblichen Kaninchen, die 3 Tage mit verschlossenen Augen in einem hellen Raum saßen und während der gesamten Versuchsdauer weder Nahrung noch Flüssigkeit bekamen, stark gestörte Temperatur- und Blutzucker-Rhythmen.

Des weiteren zitiert Jores einen Versuch an je 2 blinden Männer und Frauen, deren Körpertemperatur- und Wasserausscheidungsrhythmen, die unter normalen Bedingungen denen Sehender entsprachen, Aufenthalt im dunklen Raum ohne Wissen der Betroffenen, teils aufgehoben, teils gestört waren.

Ader (1) entdeckte bei jungen männlichen Sprague-Dawley-Ratten ein rhythmisches Aktivitätsmuster.

Von den 44 beobachteten Tieren entwickelten 21 bei konstanter Beleuchtung ihre größte Lebhaftigkeit in der Zeit zwischen 18 - 3 Uhr, die anderen während des Tages. Einige wiesen sogar einen 3stündigen Aktivitätswechsel über die gesamte Versuchsdauer auf, wieder andere besaßen einen, etwas über 24 Stunden langen Rhythmus.

Einschränkung der Bewegungsfreiheit zum Zeitpunkt der Aktivitätsmaxima führte bei leerem Magen zu Erosionen der Magenschleimhaut.

Hollwich (44) berichtet von einer Reihe lichtabhängiger, vegetativer Funktionen des tierischen Organismus, deren Steuerung in erster Linie über das Augenlicht erfolgen soll.

Als hervorstechendes Beispiel erwähnt er die Beobachtung des Farbwechsels an Krebsen und Fröschen: Lichtreize bewirken hier eine Aufhellung der Hautfarbe durch Zusammenziehen der Melanophoren, die aber bei Bedeckung der Augen (zit. n. Todewald), bei hypophysektomierten Tieren bzw. durchtrennten Hypophysenstiel ausbleibt.

Ein Hypophysenextrakt im Hellen sitzender Tiere s.c. injiziert, führte zur Dunkelfärbung, derselbe bei Dunkeltieren gewonnen, blieb ohne Effekt.

Es scheint nach Ansicht des Autors sehr wahrscheinlich, daß das Licht im Körper folgenden Weg nimmt: Licht-Sinneszelle der Retina-Fasciculus opticus-Zwischenhirn-vegetative Faserzüge-Hypophyse-Melanophorenhormon im Blut-Farbzelle.

Entwicklungsgeschichtlich dürfte in diesem Zusammenhang die Tatsache von Interesse sein, daß sich das Auge ja aus dem Zwischenhirn entwickelt hat. Entsprechende Faserverbindungen zwischen Auge und Zwischenhirn sind seit einiger Zeit bekannt.

So sind morphologische Verbindungen zwischen den dünnen Fasern des Fasciculus opticus mit dem zentralen Höhlengrau des 3. Ventrikels und von hier mit dem Gebiet um den Recissus opticus und mit dem Ependym bekannt.

Des weiteren gelten Verbindungen von den vegetativen Kernen des Zwischenhirns (N, supraopticus, N, tuberis) über den Tractus supraoptico-hypophysicus mit der Hypophyse als gesichert.

Die endgültige Verknüpfung der Leitungsbahnen klärte Becher 1953 auf, als er in der Ganglienzellschicht der Retina ein vegetatives Kerngebiet mit neurosekretorischer Tätigkeit entdeckte.

Auf ähnlichem Wege soll auch die Beeinflussung der anderen, lichtabhängigen Funktionen vor sich gehen.

Hollwich selbst konnte bei 7 Wochen alten Hähnen durch 10wöchigen Lichtabschluß eine ausgeprägte Anämie provozieren, die er bei 10 Tieren nach 5 Tagen durch je 4 stündigen Freilichtaufenthalt mit unverschlossen Augen zum größten Teil wieder rückgängig machen konnte, nicht dagegen bei 20 anderen mit verschlossenen Augen. Hier gelang es ihm erst nach weiteren 5 Tagen und mit geöffneten Augen.

In einem Doppeltraubenzuckerbelastungstest nach Staub-Traugott, der bei Normalpersonen zu einem steilen Blutzuckeranstieg mit rasch folgenden Abfall führt, und bei erneuter Traubenzuckergabe in der abfallenden Phase zu keinem erneuten Anstieg führte, konnte Hollwich bei 101 Blinden einen erneuten Blutzuckeranstieg zu diesem Zeitpunkt provozieren; zudem war derselbe bei Früherblindeten ausgeprägter als bei den später Erblindeten.

Ursache hierfür dürfte nach Ansicht Hollwichs der Ausfall des Lichtreizes und damit das Ausbleiben der Stimulation des N. paraventricularis sein, der bereits als zentraler Auslöser der Pankreasfunktion gilt, da die Funktionstüchtigkeit des Inselorgans vorher schon bewiesen war.

In einer weiteren Versuchsordnung untersuchte der Autor das Verhalten der Probanden gegenüber Insulin, nach der Methode von Radosloy.

Hierbei sanken die Blutzuckerwerte stufenförmig ab, im Gegensatz zu denen Gesunder, wo der Abfall gleichmäßig erfolgt.

Für Hollwich liegt die Annahme einer Störung in der Koordination der vegetativen Zentren des Zwischenhirns und des Hypothalamus nahe, zumal aus klinischer Erfahrung eine Insulinempfindlichkeit immer dann auftritt, wenn die Hypophyse oder hypothalamische Strukturen ausgeschaltet sind.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Radnot, Wallner und Hönig (75) aufgrund anderer Versuche. Sie entdeckten bei Gesunden Personen eine Abnahme der Eosinophilenzahl im Blut nach Lichteinwirkung.

Da die Zahl der eosinophilen Leukozyten durch die Nebennierenrindenkortikoide beeinflußt wird, nehmen die Autoren eine Aktivierung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems durch Lichteinwirkung an.

Dasselbe Bild fanden sie bei 10 Starpatienten vor. Bei einem Starerkranktem mit Maculadegeneration dagegen trat keine Eosinopenie nach Lichteinfall auf.

Darüberhinaus untersuchten die Autoren 9 Patienten mit Pigment- und 13 mit Maculadegeneration, denen über Nacht die Augen verbunden wurden.

Bei 7 Pigmentdegenerationen ergab sich eine durchschnittliche Eosinophilenabnahme bis zu 57 % nach 3 Stunden. In 2 Fällen trat der maximale Abfall verzögert erst nach 4 Stunden auf.

6 Probanden mit Maculadegeneration wiesen keine Eosinopenie auf.

Die Durchschnittswerte der ersten 7 Patienten nach Maculadegeneration unterschieden sich stark von denen von Normalpersonen. Im Gegensatz hierzu waren die Ergebnisse der Probanden mit Pigmentdegeneration denen Gesunder sehr ähnlich. In zwei Fällen mit einseitigem Zentralskotom, war interessant, daß eine Eosinopenie nur bei Beleuchtung der Augen mit intaktem zentralen Gesichtsfeld auftrat.

Bei zwei Starpatienten war die Eosinopenie am kataraktösen Auge mit Visus von Fingerzählen in 1 1/2 m Abstand bzw. nur Erkennen von Handbewegungen auslösbar,

nicht dagegen im anderen Auge mit einem besseren Visus von Fingerzählen in 4 m Abstand bzw. 5/40, aber zentralen Degenerationserscheinungen.

In den beiden letzten Fällen war bereits ein Zentralskotom im Blaubereich vorhanden, der Abfall der Eosinophilen setzte aber noch normal ein.

Die Verfasser behaupten nun aufgrund ihrer Ergebnisse, daß bereits ein absolutes, zentrales Skotom von 5^{o} z. T. auch ein Farbskotom den Abfall der Eosinophilen verhindert und somit das Verhalten dieser Zellen im Tagesrhythmus ein empfindliches Zeichen für die zentrale Netzhautfunktion darstellt. Diese Tatsache könnte Bedeutung gewinnen in der Differentialdiagnose von Netzhaut- und Sehnervaffektionen und auch hinsichtlich der prognostischen Beurteilung von Staroperationen.

Über eine Anzahl von periodisch auftretender Krankheiten mit vorwiegend vegetativer Symptomatik, bisher aber ungeklärter Atiologie erwähnt Reimann (76).

In einigen Fällen konnten dabei Läsionen verschiedener Gehirnareale verifiziert werden.

So konnte z.B. bei einem 14jährigen Jungen, der seit seinem 5. Lebensjahr alle 3 Wochen an Fieber und Schwindelzuständen mit Erbrechen, Depressionen und Hypertension litt, mittels Pneumencephalogramm eines Rindenatrophie mit Ventrikeldilatation festgestellt werden. Man dachte an hypothalamische Störungen mit periodischer Adrenocorticotropin-Hormonfreisetzung. (zit. n. Wolff S.M. et al. 1962)

Gehirnstrukturläsionen konnten auch bei einem 18jährigen Zwerg mit congenitaler Amyotonie nachgewiesen werden, bei welchem 15 - 20 uniforme Anfälle mit Schüttelfrost, Fieber, Kranpfanfällen der Extremitäten, Koliken, Erbrechen, pulmonalen Attacken, Hypotonie und Oligurie auftraten.

Das Gehirn wies cystische Degenerationen des Thalamuskernes auf.

Der Autor vertritt nun die Hypothese, daß die Ursache dieser periodischen Krankheitserscheinungen letzten Endes in einem angeborenen Biorhythmus zu suchen sei, der in regelmäßigen Abständen das hypothalamisch-pituitarische System erregt. Dieser autonom übertragene Reiz manifestierte sich in einer verstärkten vasomotorischen Antwort der verschiedenen Gewebe, die aber wiederum verschiedenen erblichen und kostitutionellen Faktoren unterliegt. Intracranielle Läsionen deuten nach Reimanns Ansicht auf einen zentralen Ursprung hin.

Jores (49) untersuchte verschiedene Rhythmen an hypophysektomierten Ratten.

Jeweils 10 Tage nach der Hypophysektomie wurden je 4 Tiere getötet, die Lebern entnommen und 1g nach Pflüger sowie ein analoges Stück des Mittellappens nach Best auf den Glykogengehalt geprüft. In letzterem wurde auch der Gehalt an Gallenfarbstoffen bestimmt.

Der Autor fand zwar auffallende Glykogenschwankungen zu allen Tageszeiten, jedoch ohne genaue Gesetzmäßigkeiten. Dennoch stellte er 2 Maxima um 4 und 8 Uhr fest.

Histologisch fanden sich bei fast allen Tieren ein maximaler Glykogengehalt um 4 Uhr und ein maximaler Gallenfarbstoffwechsel um 24 Uhr.

Eiff und Mitarbeiter (22) versuchten den Einfluß des Zeitbewußtseins auf den 24 Stunden-Rhythmus zu klären, in dem sie bei 2 Versuchspersonen in einem Narkoseversuch die zeitliche Orientierung aufhoben.

Zunächst war die Schlaftiefe bei K größer als bei F. Auch nach der Narkose am 4. Versuchstag war der Schlaf von K. länger und tiefer als bei F. am Nachmittag (subj. Nachtzeit).

Trotz größerer Müdigkeit infolge gestörten Nachtschlafes (2 Uhr entsprach 11 Uhr subjektiver Zeit) war der Schlaf insgesamt vom 4. - 7. Tag geringer. Erst am 7. Tag nahm die allgemeine Müdigkeit um 11 Uhr subjektiver Zeit ab.

Die Defäkationszeiten von Studentin F. waren sowohl vor als auch nach der Narkose vollkommen unregelmäßig, während sie sich bei Versuchsperson K. sofort um 9 Stunden verschoben, in den beiden ersten Tagen nach der Narkose sogar um 13 und 14 Stunden.

Um das Ausmaß der Rhythmusänderung durch die Zeittäuschung deutlicher erkennen zu können, stellte der Verfasser Rhythmuskurven aus den Mittelwerten aller gemessenen Größen vom 1. - 3. und 5. - 7. Tag einmal nach der MEZ und einmal nach der subjektiven Zeit zusammen.

Danach wurde mit 99 % Sicherheit eine Umstellung der Kerntemperatur bei beiden Versuchspersonen und eine Änderung der Harnausscheidung bei einer (K.) erreicht. Mit 90 % Sicherheit erfolgte auch eine Umstellung des O_2-Verbrauchs und der CO_2-Abgabe bei beiden, des AMV, der Atemfrequenz und des spezifischen Harngewichts bei K., sowie des systolischen Blutdrucks bei F. Die Autoren vermuten ein zweigeteiltes Zeitbewußtsein mit einer primitiveren unbewußten und einer bewußten Komponente, da zwar mehr oder weniger deutlich eine 9stündige Minimaverschiebung eintrat, daneben aber der alte Rhythmus nicht völlig aufgehoben wurde sondern evtl. nur um 3 Stunden verschoben wurde. Hiernach würden die Minima nach Mitternacht der zweiten Versuchshälfte, dem unbewußten Zeitbewußtstein entsprechend, die um 9 Stunden verschobenen der ersten Hälfte sein.

Nach dieser Theorie hätte sich bei K. immer mehr die bewußte, bei F. die unbewußte Komponente durchgesetzt.

Pirtkien (74) verfolgte verschiedene Körperfunktionen in Abhängigkeit von der Tageszeit und registrierte später Veränderungen derselben durch Arbeit. So nahm der elastische Hautwiderstand tags zu und abends ab; die Größe der Interigitalgefäßpulsationen war am Tag geringer als in der Nacht, die Haut selbst in der Nacht flüssigkeitsreicher.

Auch die optische Verschmelzungsgrenze im Flickertest nahm zum Abend zu ab, ähnlich verhielt sich die obere Hörgrenze. Insgesamt traten Leistungsabfall- und Anstieg der Sinnesorgane früher auf als die der somatischen Funktionen.

Durch die Arbeit erfolgte während der sympathikotonen Reaktionslage für die Funktionen von Auge und Ohr eine entgegengesetzte Auslenkung, ebenso zum Umschlagszeitpunkt um 14 Uhr.

Bei einem durchschnittlichen Arbeitstag entsprechender Belastung (5mkg/s in 7 Perioden zu je 45 Minuten und 25 Minuten Pause) sank nach Arbeitsende der Schwellenwert für das Auge einige Stunden ab; die Pulsfrequenz stieg mit Beginn der Arbeit an und blieb über die gesamte Mittagszeit und noch kurze Zeit nach Arbeitsende erhöht. Die Haut wurde während der Arbeit weicher, in der Erholungsphase wieder härter, die Interdidital-pulsationen nahmen ab, die elektrische Hautkapazität erhöhte sich.

Die Erholungsphasen der einzelnen Funktionen waren allerdings von sehr unterschiedlicher Dauer, insgesamt aber prägte sich die Ruherhythmik während der Arbeit und auch in den Erholungsphasen stärker aus und wurde durch die Arbeit lediglich etwas modifiziert.

Ein Vergleich derselben Größen nach 3 aufeinanderfolgenden Nachtschichten mit den entsprechenden Tageswerten, zeigte einen stetigeren Verlauf der Tagesschichtkurven, zudem wiesen die der Nacht zwar Anpassungstendenzen auf, erreichten aber nie eine vollständige Anpassung.

Insgesamt erfolgte auf eine kurzfristig gesteigerte Arbeitsleistung, eine etwa 30 - 40 minütige en-bloc-Reaktion des Organismus mit Anstieg der optischen Verschmelzungsgrenze, sowie der Blutkreislauf- und Hautgrößen mit Absinken der Hörgrenze.

Die Tagesrhythmik wurde also nur kurzfristig geändert. In der Tagesschichtkurve war die 24 Stunden-Rhythmik stärker betont mit anfangs zwei Gipfeln.

Bei Nachtarbeit stieg die optische Verschmelzungsgrenze steil an, bedingt durch Willküranstrengung und Umgebungsbedingungen, die elektrische Kapazität der Haut Wechselstrom gegenüber stellte sich fast vollständig um, während Puls, Blutdruck und elastischer Hautwiderstand keine rhythmischen Schwankungen mehr aufwiesen. Trotz Arbeit wurden hier die niedrigsten Puls- und Blutdruckwerte gemessen.

Zudem verlief die Erholungsphase nach Nachtarbeit wesentlich ungünstiger als nach Tagschicht.

Düll (21) versuchte eine Klärung erd- und sonnenphysikalischer Einflüsse auf den Organismus.

Zunächst zitiert er Peterson F.W., der zwei entgegengesetzte Reaktionsformen des Menschen auf die zwei extremsten Formen des Wetterwechsels beschreibt. Auf Polarlufteinbruch antwortet demnach der Mensch mit der sogenannten ARS-Phase (Anabolismus, Reduktion, Spasmus), gekennzeichnet von Hautgefäßverengungen, Blutdruckabfall, Hyperglykämie, relativer Alkalose, auf Einbruch tropischer Luftverhältnisse mit der sogenannten COD-Phase (Catabolismus, Oxidation, Dilatation), also mit genau umgekehrtem Verhalten.

Die COD-Phase kann aber auch als Kompensationsvorgang der ARS-Phase folgen, ohne vorhergehenden Tropikluft-einfluß, und durch gleichzeitigen Warmfrontendurchgang verstärkt werden. Ein erneuter Kaltfrontendurchgang in dieser COD-Phase dagegen kann scheinbar ohne Wirkung bleiben.

Da (zit. n. de Rudder) aber Krankheitsgeschehen oft bereits bei Annäherung der Fronten einsetzen oder wenn die Unstetigkeitsschicht mehrere Kilometer entfernt über den Ort hinwegzieht, zieht der Autor auch Fernwir-

kungen, wie Teilchenstrahlung oder elektromagnetische Wllen in Betracht. Immerhin liegen seit einigen Jahren in fast allen Kulturstaaten elektromagnetische Echolotmessungen vor, die tagesperiodische Schwankungen der Ionen- und Elekronenkonzentrationen sowie der Höhe, der die Gesamtionosphäre bildenden Schichten beweisen.

Sie sollen mit Einbrüchen von kosmischem Staub (zit. n. W.Dieminger, G.Goubon u. J.Zenneck [33], C.Hoffmeister [34], G.W.Pichard [35], J.N. u. B.N.Ghose [38] u.a.) und vor allem mit plötzlichem Eindringen intensiver Röntgen- und UV-Strahlung, evtl. auch von Elektronen mit Lichtgeschwindigkeit, sowie mit den von Zeit zu Zeit von der Sonne ausgestoßenen gewaltigen Massen an positiv und negativ geladenen Teilchen zusammenhängen.

Der Autor schreibt der Sonnen, als stärkste Ionisationsquelle der Ionosphärenschichten, die Funktion der Elektronen- und Ionen-Regulation zu.

Der Mond kann den Energiefluß der Sonne je nach seiner Stellung zur Erde beeinflussen und regelmäßige Bewegungen der Ionosphären hervorrufen (zit. n. J. Bartel [133])

Durch Konvektion, (Ionenwind) eletrische Influenz und elektrische Ausgleichsvorgänge können wiederum die troposphärischen Wolkenschichten beeinflußt werden und umgekehrt.

Die Intensität aller, bei diesen elektrischen Ausgleichsvorgängen entstehenden Strahlen unterliegt ebenfalls ausgesprochen tageszeitlichen Schwankungen. (zit. n. J.Lugeon [13], P.Lejau [47], R.Bureau [48], F.Schindelhauer).

Die elektromagnetischen Strahlen können die Atmosphäre aus tausende von Kilometern durchdringen, ebenso Mauern und Häuser. (zit. n. M.Bäumler [50], H.Norinder [20], J.Lugeon [51])

Eine Betrachtung der Sterbehäufigkeit 1930 in Abhängigkeit von magnetischen Störungen, die in konstan-

ten Abständen auf Sonneneruptionen folgten, aufgeteilt in 4mal 3monatige Untersuchungen, ergab für jedes Quartal ein Zusammenfallen der 5 höchsten Werte jedes Monats mit der gleichen Gruppierung erdmagnetischer Störungen.

Wiesinger (89) befaßte sich ebenfalls mit atmosphärichen Einflüssen.

Er bemerkte ein morgendliches Hervortreten der Augen um etwa 0,5 mm gegeüber nachts.

Beim Übergang vom Tiefland auf 3457 m ü.d.M. beobachtete er einen leichten Exophthalmus mit deutlicher Dämpfung des Tagesrhythmus, der aber nach 1 Woche Höhenaufenthalt wieder in Gang kam.

Parallel dazu stellte Wiesinger zu Beginn des Höhenaufenthaltes eine verente Pupille mit verminderter Tagesrhythmik (morgendliche Verengung, abendliche Erweiterung) fest. Ebenso waren die Pupillenoszillationen auf Lichtreiz in der Höhe geringer. Die Tagestemperaturrhythmen wiesen ebenfalls geringere Amplituden auf.

Menzel (67) widmete sich dem Problem der besonders nachts auftretenden Krankheiten und versuchte sie durch tagesrhythmische Körperfunktionen zu erklären.

So soll das Asthma cardiale auf dem Boden eines linksüberlasteten Herzens bei Aortenfehlern oder Hypertonie durch den nächtlichen Leistungsabfall (Vitalkapazitätseinschränkung, Verminderung von Blutdruck, Blutdruckamplitude und Pulsfrequenz) entstehen sowie durch die vergrößerte Blutzirkulationsmenge, (vermehrter Wassergehalt des Blutes) die auch bei Gesunden unter strenger Bettruhe und bei gleichmäßig verteilter Kost bereits am Nachmittag anstieg, um Mitternacht ihr Maximum erreichte und gegen Morgen wieder abfiel.

Die Schlafzeit selbst war ohne Einfluß, denn die Veränderungen traten vor Schlafbeginn und trotz Schlafunterbrechung auf.

Auch bei umgekehrter Lebensweise blieb der Blutdruck bei 29 Nachtschwestern und 210 Bahnarbeitern unverändert tags höher als in der Nacht.

Die Bedeutung des Schlafes liegt nach Meinung Menzels anscheinend in der Verstärkung nachtcharakteristischer Erscheinungen.

Als Ursache wurden verschiedene äußere Faktoren untersucht. Man konnte dabei eine Abhängigkeit von der Ortzeit und anderen kosmischen und athmosphärischen Einflüssen entdecken, aber keinen einzelnen Faktor ausmachen.

Dennoch können nach Menzel exogene Faktoren nicht entscheidend sein, da mehrere Funktionen derselben Person bzw. diesselben Funktionen verschiedener Personen phasenverschoben lagen.

Menzel sieht diese Tagesrhythmen nur als einen Teil der vielen, sehr unterschiedlichen langen Organrhythmen an, die sich vom etwa 1sekündigem Herzrhythmus bis hin zum 28tägigen Menstruationszyklus erstrecken.

Die Bedeutung dieser Vorgänge liegt zunächst in der Diagnose.

So erfordert diese Erkenntnis eine nächtliche Blutdruckmessung, auch ist auf eine nachts vermehrte Kollapsneigung zu achten sowie auf nächtliche Asthmaanfälle infolge verminderter Vitalkapazität.

Störungen der Nierenrhythmik können durch verschiedenste Erkrankungen (Nieren-, Herzkranke, Ulkus, Anämie, Hypertonie und Lebererkrankungen) auftreten und sich in einer Nykturie, entweder durch Inversion oder in einer 2gipfligen Kurve äußern.

Auch der nächtliche Ulkusschmerz läßt sich durch die nachts erhöhte Magensäure- und Magensaftsekretion erklären, der nächtlichte Gichtanfall durch die in der Nacht verminderte Harnsäureausscheidung.

Durch Ionenmilieuumstellung der Körpersäfte und des Knochenmarks erklärt sich die nächtliche Hämolyse bei der Marchiava-Anämie.

Hieraus wiederum ergaben sich nun therapeutische Konsequenzen.

So wird man bei Asthma bronchiale Symathikometika bzw. Vagolytika verabreichen, bei kollapsgefährdeten Infektionskrankheiten Kreislaufmittel und Ulkuspatienten wird man gehäuft kleinere Mahlzeiten mit der Dauersonde geben oder Atropin zur Säurehemmung.

Menzel (63) konnte auch eine veränderte Tagesrhythmik bei an Schlaflosigkeit leidenden Personen entdecken. Bei je 25 gut Schlafenden und an Schlaflosigkeit leidenden Männern und Frauen zwischen 16-77 Jahren, fanden sich nämlich nach 3stündiger Blutdruck-Puls-, Körpertemperatur- und Harnmengenbestimmung über 24 Stunden die Minimalwerte der gut schlafenden Probanden nahezu ausschließlich nachts, während sie bei den schlecht schlafenden etwa gleichmäßig auf Tag und Nacht verteilt waren. Die Maxima der gut schlafenden traten gehäuft zwischen 14 - 17 Uhr, die der Schlaflosen zwischen 17 - 20 Uhr auf. Diese Ergebnisse konnten statistisch gesicher werden. Um diese Werte zu senken erhielten 60 an chronischer Schlaflosigkeit leidende Patienten um 17 Uhr eine kleine Dosis eines Barbituratgemisches (entsprechend 2 Luminaltabletten) vegetativ wirksame Mittel und Olacebos. 32 Personen schliefen jedesmal auf Arzneimittelgabe hin, nach Placebo dagegen nicht. Durch die richtige Zeitwahl konnte die bisher notwendige Dosis erheblich verringert werden.

Hauty (33) untersuchte die Anpassungsfähigkeit des Organismus an die Bedingungen, wie sie sich in der Luft- und Raumfahrt ergaben.

Zu diesem Zweck hielten sich 4 Personen 168 Stunden lang in einer simulierten Einmann-Raumkapsel auf und wurden einem 8Stunden-Tag mit 4 Stunden Arbeit und 4 Stunden Schlaf unterworfen.

Bei einer Person traten sehr unterschiedliche Reaktionen der verschiedenen Funktionen auf: Das Herz

schlug im 8 Stunden-Rhythmus, die Atemfrequenz im 24 Stunden-Rhythmus und die Tätigkeit an einen komplizierten Apparat, mit dem die objektive Leistungsfähigkeit gemessen wurde, erfolgte ohne irgendeine Periodizität.

Die Tagesschwankungen waren dabei umso ausgeprägter, je schwerer die Anpassung, sowohl subjektiv als auch objektiv, fiel. Außerdem hing der Grad der Anpassung von der zeitlichen Orientierung ab.

Nur bei Einstellung eines 8 Stunden-Tages mit der Uhr war die Versuchsperson nicht irritiert.

Am Ende des Versuchs gaben einige Probanden an, des öfteren nachts aufgewacht zu sein, 3 waren aber auch überzeugt, ebensogut eine 5:3 Stundeneinteilung, mit 3 Stunden Schlaf, zu vertragen.

Zu genaueren Studien unterwarf der Autor zwei Piloten der Stratetic Air Command 7 Tage lang den Bedingungen eines Ein-Mann-Raumkapsel-Simulators der School of Aviation (SAM).

Die Versuchstage wurden in je 3 8-Stunden-Tage mit 5 Stunden Arbeit am Schaltbrett eingeteilt. Der erste Tag begann um 1 Uhr, der zweite um 9 Uhr und der dritte um 17 Uhr.

Die Analyse nach Kochler und al. ergab für den ersten Flug und die erste Person eine ausgesprochene Tagesrhythmik sowohl für die Herzschlagfolge als auch für die Atemfrequenz. Ein großes Maximum der Herzfunktion trat etwa um die 25.Stunde auf, zwei kleinere fanden sich um 4 und 6 Uhr; die Atemfrequenz hatt ein Maximum um 24 Uhr. Bei der zweiten Person fand der Autor einen 3gipfligen Herzrhythmus mit Maxima um 4, 8, 24 Uhr, dem auch der Atemrhythmus entsprach, wenn gleich mit weniger ausgeprägter Periodik.

Die Genauigkeit der Aufgabenlösung, für jeden Tag einzeln gemittelt, nahm beim ersten Probanden insgesamt stärker ab und fiel extrem vom 6. auf den 7. Tag. Die zweite Person löste dagegen die Aufgaben

an den letzten 4 Tagen besser als vorher.

Dabei ist festzuhalten, daß die Tendenz zu größerer Ungenauigkeit im Laufe des Tages bei Versuchsperson 1 nur bei Aufgaben mit geringer Signalwirkung zu Tage trat. Bei dem anderen Probanden fand sich hier lediglich eine größere Fluktuation hinsichtlich der Genauigkeit der Problemlösung.

Subjektiv gab die erste Person zeitliche, nicht unbedingt 24 Stunden-rhythmische, Orientierung mit deutlichem Tag-Nacht-Wechsel an. Im Gegensatz hierzu war Proband 2 den ganzen Flug über zeitlich desorientier gewesen. Er hatte auch im Hospital noch Schwierigkeiten, sich an eine normale Schlafzeit zu gewöhnen.

Strughold (82) beobachtete Auswirkungen von Interkontinentalflügen auf den Organismus des Menschen.

Er kann berichten, daß in 70 % der Fälle während solcher Flüge Hunger- und Schlafstörungen auftreten, die in der Regel nach 3 Tagen bis 1 Woche wieder verschwinden.

Diagnostisch wichtig ist die Tatsache, daß sich einige rhythmische, pathophysiologische Vorgänge wie z.B. Fieberschübe, nach der vorhergehenden Ortszeit richten. Besonders zeitempfindlich ist der Intestinaltrakt.

Im Raumflug herrschen völlig andere Bedingungen vor.

Die Umlaufperioden vertragen 80 - 130 Minuten, in 30 % dieser Zeit ist Erdschatten.

Im Interplanetaren Raum erlebt der Astronaut außerhalb der Reichweite des Erdschattens Tag und Nacht in einem.

Im erdnahen Raum treten kurze, unregelmäßige und kontrastreiche Lichtperioden auf, im erdfernen ist jede Periodik aufgehoben.

Der Astronaut hat sich nun zwar keinem Rhythmus anzupassen, aber er muß seinem physiologischen Ruhe-Wach-Bedürnis nachkommen.

Allerdings könnte die Schwerelosigkeit Einfluß auf den Rhythmus nehmen, Wie Unterwasserversuche vermuten lassen, bei welchen die Versuchsperson nach einigen Tagen

nicht mehr als 2 Stunden Schlaf benötigte. Dieser Hydrodynamische Effekt kann aber durch Übung ausgeschaltet werden.

Den Einfluß intraperitoneal verabreichten Libriums untersuchte Marte (59) bei aus Inzucht hervorgegangenen Mäusen, die er unter Beleuchtung von 6-18 Uhr und Dunkelheit von 18-6 Uhr hielt.

Es fand sich, daß die Tiere, die Librium in der Mitte der Dunkelperiode erhalten haten, nur halb so lange überlebten wie die, die das Medikament in der Mitte der Lichtphase injiziert bekommen hatten.

Daneben konnte der Autor auch eine zunehmende Reizempfindlichkeit für Librium mit steigendem Alter feststellen.

Auch auf Fluorothan schien die cardiale Depression in einer bestimmten Phase ziemlich stark und der myocardial.toxische Schaden relativ gering zu sein, während sich zu einmen anderen Zeitpunkt die Verhältnisse umzukehren schienen.

Einsteils scheint nun der Tagesrhythmus durch die verschiedensten Faktoren zu beeinflussen zu sein, andererseits aber scheint er auch selbst einen nicht geringen Einfluß auf den Organismus zu nehmen.

So entdeckte Jenny (47) in einer Studie in der Schweiz eine steigende Geburtenfrequenz bis Mitternacht mit Maximalwerten zwischen 2-5 Uhr und anschließender Abnahme der Geburtenhäufigkeit bis zu einem Minimum am späten Nachmittag.(17 Uhr) Die Differenz der Extremwerte betrug 40 %.

Dazu entdeckte er eine Häufung der Todesfälle jeweils zu den Übergangszeiten vom Tag zur Nacht und umgekehrt. Die Schwankungsbreite war allerdings nicht so stark ausgeprägt.

Laut Frey (27) verstarben von 500 postoperativen Todesfällen jeglichen Alters und beiderlei Geschlechts: 185 Personen in der Zeit von 6-18 Uhr, 315 zwischen 18-6 Uhr, von letzteren wiederum 158 zwischen 18-24 Uhr und 157

zwischen 24 - 6 Uhr.

Das absolute Mortalitätsmaximum lag mit 7 % zwischen 23-24 Uhr, ihm folgten die Zeiten von 21-22 Uhr und 22 -23 Uhr mit je 6,4 %, von 24-1 Uhr mit 6 % und von 3-4 Uhr und 5-6 Uhr mit je 5,6 %.

Das Minimum lag mit 1,6 % zwischen 14-15 Uhr.

Ab 15 Uhr stieg die Sterblichkeitsquote wieder an auf 4,8 % von 18-19 Uhr, sank von 19-20 Uhr auf 4,2 % und zwischen 20-21 Uhr auf 2,8 %, um von hier ab wieder auf die 6,4 % um 22 Uhr zu steigen. Die Sterblichkeitsziffer von 6-18 Uhr verhielt sich zu der von 18-6 Uhr wie 1:1,7.

Auch Wigand (88) fand eine ähnliche zeitliche Verteilung der Todeseintritte bei 672 Todesfällen nach nicht seuchenhafter Krankheit (366 aus den Jahren 1918-1929 und 306 aus den Jahren 1929-1933).

Nach seinen Untersuchungen verhielt sich die Zahl der Todesfälle von 6-18 Uhr zu der von 18-6 Uhr wie 1:1,1.

Zusammengefaßt ergab sich je ein Tages- und ein Nachtgipfel von 4-6 Uhr von 16-18 Uhr.

Die Anpassungsfähigkeit des Organismus an veränderte Lebensbedingungen konnte Lewis (56) während zweier Spitzbergenexpeditionen im Sommer 1953 und 1955 studieren. Er verfolgte bei 3 Gruppen, die für 6 Wochen isoliert und unter abnormen Tageslängen (8 mit einem 22-Stunden-Tag, 7 mit einem 21-Stunden-Tag und 5 mit einem 27 Stunden-Tag) lebten, den Ausscheidungsrhythmus, der sich unter den hier und zu dieser Zeit recht geringen Licht- und Temperaturschwankungen in den wenigsten Fällen rasch änderte. Nur 4 Probanden stellten ihren Rhythmus sofort um, die anderen behielten ihre 24-Stunden-Periodik mindestens eine Woche bei. Ein Teil änderte dann im Laufe der Zeit seinen Exkretionsrhythmus, während sich einige nicht mal bis zum Ende der Versuchsdauer umgestellt hatten.

Daneben fand der Autor bei 2 der sehr rasch angepaßten Personen eine nur geringe Umstellung nach einer langen,

anstrengenden Reise, so daß er annimmt, daß Streßsituationen die Anpassungsfähigkeit mindern.

Auch vollzog sich die Umstellung der verschiedenen Rhythmen nicht gleichzeitig: So änderte sich der Körpertemperaturrhythmus bei den meisten bereits in den ersten Tagen und die Kaliumexkretion behielt ihren 24-Stunden-Rhythmus stärker bei als die von Natrium, Chlorid und Wasser.

Nach Lewis mag als zentrales Regulationsorgan für diese Umstellungsvorgänge der Hypothalamus in Frage kommen da hier der Sitz sowohl des Wasser- und Temperaturhaushaltes als auch der Aldosteronsekretion ist. Es könnte nun seiner Meinung nach der Fall sein, daß die entsprechenden Neurone erst mit einer bestimmten Lutenzzeit auf die rhythmischen exogenen Impulse reagieren.

Derselbe Autor bestimmte Körpertemperatur- und Aus scheidungsrhythmen bei 12 Versuchspersonen, die 7 Wochen lang auf Spitzbergen in zwei getrennten Gruppen lebten und 6 21stündigen (4 Männer, 3 Grauen) bzw. 5 27stündigen Tagen (3 Männer, 2 Frauen) unterworfen waren. Durch die geringen Licht- und Temperaturschwankungen und auch die nach verschiedenen Rhythmen angepaßten Armbanduhren, waren die Probanden nicht über die genaue Tageszeit orientiert.

Urinproben und Körpertemperatur wurden täglich 9mal um 2.30, 7.30, 10.00, 12.00, 14.00, 16.00, 18.00, 20.00 und 22.30 Uhr bestimmt.

Die Kontrollversuche ergaben in 8 von 9 Untersuchungen eine Temperaturkurve mit ihrem Maximum am Tag und Minimum in der Nacht. Die andere Person wies eine genau umgekehrte Kurve auf, die sie auch noch nach Rückkehr nach England 6 Tage lang beibehielt.

Bei zwei Personen der Gruppe mit 21stündigen Tagesperioden folgte die Wasserausscheidung der BST. während sich die Körpertemperatur sehr rasch der neuen Zeiteinteilung angepaßt hatte.

Eine Person mit 27stündigem Tagesrhythmus stellte

auch ihren Ausscheidungsrhythmus ziemlich gut, entsprechend den Umgebungsbedingungen um.

Bei dieser und einer weiteren Person aus derselben Gruppe, verlief die Körpertemperatur, nach vorübergehender Desorganisation an den beiden ersten Tagen, der neuen Zeiteinteilung entsprechend.

Nur bei einer Person mit 21 Stundenrhythmus traten ernsthafte Temperaturrhythmusstörungen auf. Am 4. Tag verlief die Kurve genau umgekehrt zur Kontrollkurve und folgte dem Ausscheidungsrhythmus. Die meiste Zeit aber lag die Temperaturkurve auch bei diesem Probanden in Phase mit der neuen Zeiteinteilung.

Die Ausscheidungsrhythmen fielen aber zeitlich auseinander.

An den Kontrolltagen waren die Mittelwerte der Ausscheidungsamplituden für Wasser und Kalium fast identisch, die für Chlorid geringfügig, aber signifikant geringer und folgten letzteren in etwa 40minütigem Abstand. Dazu war die Kaliumexkretion konstanter.

Ein Vergleich der Wasser- und Kaliumausscheidung zweier Personen an bestimmten 21-Stunden-Tagen ergab, daß die Kaliumausscheidung mehr der BST folgte, während sich die Wasserausscheidung stärker der künstlichen Zeiteinteilung anpaßte.

Bei Beobachtung der Wasser- und Chloridausscheidung zur selben Zeit bei einer Person, fand sich kaum eine zeitliche Dissoziation dieser beiden Größen, und wenn, dann in der Form, daß sich der Chloridausscheidungsrhythmus an die neuen Bedingungen anpaßte, während die Wasserausscheidung völlig ungeordnet verlief. Die graphische Darstellung der Standardabweichungen aller drei Ausscheidungsrhythmen für die gesamte Versuchsdauer ergab einen für Kalium konstanten 24 Stundenrhythmus, der die BST nie um mehr als 60^{o} überschritt.

Wasser und Chlorid folgten dagegen mit Schwankungen bis höchstens 30^{o} immer der Versuchszeit.

Bei einem Vergleich der Kalium- und Wasserausschei-

dung während 8 27stündiger Versuchstage fanden sich bei einer Person 8 Wasserausscheidungsmaxima, entsprechend der neuen Zeiteinteilung, während die Kaliumexkretion mit 9 Maxima ihren 24-Stunden-Rhythmus beibehielt.

Die Fourieranalyse ergab nun in 5 repräsantativen Fällen die größten Komponenten fpr den Anpassungsrhythmus bei Wasser und Chlorid, in 4 Fällen dagegen die niedrigsten für Kalium, die größten Komponenten des 24-Stunden-Rhythmus aber traten 3mal bei Kalium auf.

Unter abnormen Zeitbedingungen können folglich einzelne, sonst synchron laufende Rhythmen zeitlich dissozieren, was vor allem von der Fähigkeit zur Anpassung abhängt.

So paßte sich in 11 Fällen die Körpertemperatur nach 1-2 Tagen nahezu vollkommen den neuen Bedingungen an, während dies nur 3 Probanden hinsichtlich ihres Ausscheidungsrhythmus gelang. Die Kaliumausscheidung wies die geringste Tendenz zur Umstellung auf.

Der Schlaf schien dabei eine untergeordnete Rolle zu spielen, da sich biele Versuchspersonen rasch an den neuen Schlaf-Wachrhythmus gewöhnten, während viele ihrer anderen Rhythmen weiterliefen. Lediglich das Verhältnis der Wach- zur Schlafzeit blieb konstant.

III. Die Durchbrechung der Tagesrhythmen und ihre Grenzen

1. Nachtschichtarbeit

Menzel (61) stellt verschiedene Erfahrungen mit Nacht- und Schichtarbeitern zusammen. Als wesentliche Erkenntnis für die klinische Bedeutung dieser Arbeitsweise sieht er die Tatsache an, daß tagesperiodische Fanktionen persistieren können, wie die Herzleistung, ausgedrückt in Blutdruck mal Pulsfrequenz, bei 210 in 3 Schichten arbeitenden Männern erkennen ließ; sie sank nämlich regelmäßig während der Nacht ab.

Weiterhin vermutet der Autor ein Magensäuresekretionsminimum in der Nacht, da nachts kaum gesteigerter Appetit aufkam.

Nächtliche Abnahme des Reaktionsvermögens verbunden mit sinkender Pulsfrequenz und schlafähnlichem EEG konnte Bjerner mit einem Serienreaktionstest nachweisen, wobei der Proband liegend und mit geschlossenen Augen zu verschiedenen Zeitpunkten und nach verschieden langem Schlafentzug einen elektrischen Kontakt zu betätigen hatte, worauf 3 Signale folgten, auf die er innerhalb 12 Minuten mit 400 - 500 Antworten zu reagieren hatte.

Einige Sekunden fiel das Reaktionsvermögen aus. Diese Zeit fiel mit einer Pulsverlangsamung, sowie dem Auftreten von Delta-Wellen und K-Komplexen im EEG und einem Ausfall des Alpha-Rhythmus zusammen.

Nach seinen Angaben schliefen von 210 Männer vor der Nachtschicht nur 21 % 6 Stunden, 11,4 % nur 2 Stunden und 20 Minuten und der Rest 4 1/2 Stunden.

Aufschluß über Auswirkungen des Schlafentzugs und der Nachtarbeit auf die Leistungsfähigkeit geben eine Reihe von Statistiken.

So zeigten Ablesungen, über 19 Jahre bzw. 17500 Stunden in schwedischen Gaswerken statistisch ausgewertet, eine Häufung von Fehlern um 3 Uhr, die wenigsten Fehler wurden zwischen 6 - 10 Uhr gemacht. Ein weiterer kleiner Häufigkeitsgipfel lag bei 15 Uhr. (zit. n. Bjerner und Swensson)

Diese Maxima waren unabhängig vom Schichtwechsel und für die verschiedenen Arbeiter gleich, auch in den 3 ersten und letzten Tagen der Nachtschichtwoche.

Bei Stellwerksbeamten und Rangierern der Deutschen Bundesbahn trat eine signifikante Häufung von verschuldeten Versehen zwischen 22 - 2 Uhr ein, besonders nach Mitternacht (zit. n. Bagelmann).

Die Umstellungsfähigkeit ist allerdings individuell sehr verschieden.

Menzel zitiert einen Versuch Kleitmanns, der sich mit einem Mitarbeiter 15 Wochen lang in eine, von der Außenwelt völlig abgeschlossene Höhle begab und nach willkürlicher Zeiteinteilung die Körpertemperaturkurven verfolgte.

Je 5 Wochen teilte er in 21stündigen Tage mit 7 Stunden Schlaf, 24stündige Tage mit 8 Stunden Schlaf und 28stündige Tage mit 9 Stunden Schlaf ein. Während nun die Temperaturkurven seines Mitarbeiters jeweils am Ende der 5 Wochen vollkommen angepaßt waren, lief Kleitmanns Kurve im wesentlichen im 24-Stunden-Rhythmus weiter.

Zudem Verlaufen nach Menzel die einzelnen Körperfunktionen nicht parallel, sondern unterliegen unterschiedlichen Zeitgebern, so daß auch andere als 24-Stunden-Rhythmen vorkommen.

Im allgemeinen paßt sich der Organismus nach einer bestimmten Latenzzeit den äußeren Zeitgebern an. Bei einer Reise über 180 Längengrade ist die Umstellung zum Beispiel nach 2 - 3 Tagen erfolgt.

Gleichzeitig ist aber bekannt, daß jahrelange Nachtarbeit zu keiner Änderung der Kreislaufrhythmik und Körpertemperatur führt.

Bei Betrachtung der Folgen der Nachtarbeit für den Arbeitenden, fällt zunächst die psychische Komponente auf mit Schlafstörungen (laut Max-Planck-Institut 60 % von 457 Nachtarbeitern) gereizter, nervöser Stimmung und Unausgeglichenheit. Daneben ist vor allem die Anfälligkeit für Krankheiten besonders auffallend, vor allem die Neigung zu Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals, und hierunter wieder in besonderem Maße zu Gastritis und Ulcus duodeni.

Eine ausführliche Statistik von Duesberg und Weiß von 184 672 erwerbstätigen Männern verschiedener Berufs-

gruppen aus dem Jahre 1939 ergab, daß unter Arbeitern mit kurzen Essenspausen, oft ununterbrochener schwerer, körperlicher Arbeit oder mit Schichtwechsel und Überstunden 8 mal mehr Ulcuskranke zu finden waren, als unter Angehörigen anderer Berufsgruppen mit regelmäßigem Tagesablauf.

Hermann entdeckte bei seinen Schichtarbeitern besonders das sogenannte irritable Colon mit starkem Spasmen und kolikartigen Schmerzen sowie schafkotähnlichen Stuhl.

Während Thiis-Evensen unter 500 Schichtarbeitern kein vermehrtes Auftreten von Myokardinfarkten feststellen konnte, entdeckte Pierach unter 302 Kurpatienten 58 Schichtarbeiter und darunter wiederum 19 von insgesamt 59 überstandenen Herzinfarkten.

Menzel postuliert aufgrund dieser Berichte eine ausreichende Tagesruhe für Nachtarbeiter und das Fernhalten von Magen-Darmkranken von diesen Berufen.

Außerdem sollte die Hauptmahlzeit weiterhin am Tag, je nach Appetit mittags oder abends eingenommen werden. In jedem Falle aber ist nach Menzel auf größtmögliche Regelmäßigkeit zu achten.

Daneben hält der Autor eine Nachschichtperiode von 5 Tagen mit anschließend 2 freien Tagen für tragbar. Zudem befürwortet er die Gabe von Weckmitteln, wie die milden, langanhaltenden Kreislaufstimulantien Theophyllin mit Ephedrin und Diäthanolamin, da es sich hierbei nur darum handelt, die physiologische Tätigkeitspotenz unter unnatürlichen Bedingungen zu mobilisieren.

Menzel (60) maß auch bei 210 Angestellten der Bundesbahn und 69 Arbeiterinnen einer Lebensmittelfabrik im Alter von 18 - 62 Jahren (Frauen durchschnittlich 35, Männer durchschnittlich 45,7 Jahre alt) in 2stündlichen Abständen und nach 5 Minuten Sitzpause während aller Schichten Puls und Blutdruck.

214 dieser Personen, darunter 4 Frauen, arbeiteten in 3 Schichten (6 - 14, 14 - 22 und 22 - 6 Uhr) der Rest in 2 Schichten.

Nach der Schwere der Arbeit teilte er die Probanden in 4 Gruppen ein:

16 schwere körperliche Arbeit leistende Frauen
148 schwer arbeitende Männer
53 leicht arbeitende Frauen
62 leicht arbeitende Männer

Alle Personen gaben nachts zu einem bestimmten Zeitpunkt einen toten Punkt an, der für alle zusammen nach der Gausschen Normalverteilung auf 3 Uhr fiel. Bei den leicht arbeitenden Männern verlief diese Kurve steiler als bei den anderen.

Von 210 Nachtschichtarbeitern hatten 21 % 6 Stunden geschlafen, 24 (11,4 %) nur durchschnittlich 2 Stunden 20 Minuten. Die durchschnittliche Schlafzeit insgesamt betrug 4 1/2 Stunden.

Tags lag der Blutdruck im Durchschnitt für alle bei 124/82 mmHg. die Pulsfrequenz bei 72/Minute. Das Mittel der Schwerarbeiter lag allerdings niedriger, bei den Frauen insgesamt höher als bei den Männern.

Nach statistischer Auswertung war bei allen Männern in der Nacht der systolische Blutdruck durchschnittlich 3 %, die Blutdruckamplitude um 4 mmHg und der Puls um 3,6 - 7,2 % erniedrigt gegenüber den Tageswerten. Der diastolische Blutdruck blieb praktisch konstant.

bei den 53 leicht arbeitenden Frauen sank der systolische Blutdruck um 5,55 %, der diastolische um 3,8 % und die Blutdruckamplitude nahm um 3,81 mmHg nachts ab. Die Pulsfrequenz aber änderte sich nicht.

Bei den schwer arbeitenden Frauen dagegen änderte sich der Blutdruck in keiner Weise, aber die Pulsrate stieg signigikant an.

In der Spätschicht war die Pulsfrequenz gegenüber dem Tag signifikant erhöht, bei den Schwerarbeitern auch der Blutdruck.

Puls und Blutdruck der schwer arbeitenden Männer stiegen am stärksten in der Spätschicht und fielen nachts auf ein Minimum. Die Frauen verheilten sich abweichend hierzu, besonders die schwer arbeitenden. Der Tagesrhythmus war also erhalten, mit Maxima am späten Nachmittag und Minima nach Mitternacht.

Menzel sieht diese Untersuchungen als Test für das Verhalten des vegetativen Systems insgesamt an und vermutet einen parallelen Verlauf anderer Kreislaufgrößen sowie eine Rückwirkung auf den Organismus.

Bei Betrachtung der Essensgewohnheiten von 236 Bahnarbeitern, stellte Menzel bei 67 % (158) Tag und Nacht gleich guten Appetit fest, bei 30 % (70) war der Appetit trotz Nachtarbeit tags besser, und nur 3 % (7) hatten nachts mehr Appetit.

Menzel (60) konnte nun auch nachweisen, daß sich die einzelnen Rhythmen bei veränderter Lebensweise unabhängig voneinander und in unterschiedlichem Ausmaß umstellten.

Bei 2 Nachtwachen, die um Mitternacht jeweils eine Nahrung von 800cal zu sich nahmen, (Wurst, Butter, Brot, Kompott und 500ccm Flüssigkeit) fand er nach 9 Monaten Nachtarbeit noch immer keine Umstellung der Harnmengen-Urobilin- und Harnstoffausscheidung vor.

Der Blutrückstand dagegen verschob sich etwas in dem Sinne, daß nun 2 Maxima um 20 und 8 Uhr auftraten (gegenüber vorher 14 Uhr) und zwei Minima um 5 und 17 Uhr (gegenüber vorher 5 Uhr). Der Tagesschlaf hatte also eine Änderung der Blutverteilung bewirkt, nachts aber wurde dasselbe Verhalten beibehalten. Demnach sind Leberrhythmus und Blutverteilung nicht gekoppelt. Menzel rät daher, die Hauptmahlzeiten weiterhin Mittags, zur Zeit der hauptsächlichen Galleproduktion einzunehmen.

Um die Effektivität einer medikamentösen Unterstützung der Rhythmusumstellung zu überprüfen, injizierte der Autor 4 Studenten (3 Männer, 1 Frau) im Alter von 25 - 34 Jahren während 20 Nachtwachen von 20 - 8 Uhr jeweils um 20 und 1 Uhr ein kreislaufwirksames Mittel; an drei Tagen erhielten sie allerdings ein indifferentes Mittel.

Während der nächtlichen Arbeit wurden in 3stündlichen Abständen Puls, Blutdruck und spezifisches Gewicht des Blutes gemessen.

Für die Kreislaufgrößen wurde für jeden Leer- und jeden Medikamentenversuch die prozentuale Abweichung des arithmetischen Mittels der 3 Nachtwerte vom arithmetischen Mittel aller 8, im Laufe des Tages erhaltenen Werte errechnet. In den Leerversuchen fielen systolischer Blutdruck, Puls und spezifisches Gewicht des Blutes nachts ab, der diastolische Blutdruck blieb konstant.

Sympatol, Veritol und Percote als kurzwirkende Mittel hatten keinen Effekt, bei Aludrin, Coffein-Cardiazol und Taumasthmen (Pervitin und Strychnin) streuten die Werte stark.

Ephetonin führte bei allen zweimal zu einer Steigerung des diastolischen Blutdrucks ohne Steigerung des Schlagvolumens und wurde auch subjektiv angenehm empfunden.

Modifiziertes Peripherin ergab in der Zusammensetzung 704 A d_1 (zit. n. Wezler) mit relativ großem Ephedringehalt (Theophyllin 0,04 mit Ephedrin 0,036) eine geringfügige Steigerung des spezifischen Blutgewichtes und des systolischen Blutdrucks dazu bewirkte es bei 3 der vier Versuchspersonen einen Pulsanstieg um 6,5 %, bei zweien einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks, bei dreien eine erhöhte Leistungsfähigkeit von 3,4 - 7,7 %.

Subjektiv wirkte das Mittel mild anregend und erfrischend bis zum Morgen bei gutem Tagesschlaf.

Menzel empfiehlt die Gabe dieses Medikaments um 20 Uhr und 1 Uhr, da es dem nächtlichen Tonusabfall der Gefäße begegnet, dazu tagähnlich Verhältnisse herstellt und den Tagesschlaf nicht stört.

Nach Pierach (73) leiden 60 % der gesunden Schichtarbeiter an Schlaflosigkeit mit oft nur 2 - 4stündigen Schlafdauern am Ende einer Nachtschichtwoche. (zit. n. Menzel, Pierach) Nur einem Teil gelingt es, das Schlafdefizit in der nachfolgenden Frühschicht wieder aufzuholen. Im Alter wirkt sich die Schlafstörung wesentlich stärker aus und als erstes Anzeichen einer Arteriosklerose kann die Unfähigkeit, gegen Ende der Nachtschichtwoche tags zu schlafen gedeutet werden.

40 % der Arbeiter müssen nach wenigen Jahren die Schichtarbeit wegen rezidivierender Magenulcera auf geben.

Auch Myokardinfarktpatienten sollen keine Schichtarbeit leisten. Ein Zusammenhang ist wahrscheinlich aber statistisch noch nicht gesichert.

An prophylaktischen Maßnahmen fordert Pierach daher:

1. Ausschluß aller vegetativ labiler Personen, Ulcuskranken, Schwerkranken und alten Leute von diesen Arbeiten.
2. nachts warme, leicht bekömmliche Mahlzeiten (zit. n. Wacholder)
3. bedingt Stimulantienanwendung, da diese nur bei einem Teil helfen, bei andern aber lästige Spannungszustände verursachen.
4. einen mindestens 5 - 6stündigen Tagesschlaf während der Nachtarbeit unter Ausschluß von Störfaktoren.
5. außerdem einen etwa 4wöchigen Schichtwechsel-Rhythmus.

Bjerner und Swensson (11) kontrollierten die stündlichen Ablesungsresultate verschiedener Meßinstrumente eines Gaswerkes aus den Jahren 1912-1931 (entsprechend

175 000 Arbeitsstunden) und die Berechnungen der Gasproduktion, des Gasverbrauchs und des Gasbestandes/Stunde. Die Arbeit wurde von drei Männern und einem Ersatzmann für die dienstfreien Tage der anderen im wöchentlichen Schichtwechsel durchgeführt. Die Autoren fanden nun ein klares Fehlermaximum in der Nacht um 2 Uhr sowie ein weniger ausgeprägtes um 14 Uhr.

Die Fehlerzahl betrug insgesamt 62 000, pro Jahr und Mann kehrten dieselben Verlaufsmuster wieder; auch der Schichtwechsel machte sich nicht bemerkbar. Dazu ähnelten sich die Kurven der verschiedenen Personen sehr.

Auch die Einschiebung einer freien Nacht zwischen die 3 ersten und die 3 letzten Nachtschichten hatte kaum einen veränderten Kurvenverlauf zur Folge. (1922 - 1926) Es trat kein Unterschied zwischen den ersten und letzten Nachtschichten auf.

Der Verfasser ist nun der Überzeugung hiermit den 24 Stunden-rhythmischen Verlauf der psychischen Leistungsfähigkeit des Menschen bewiesen zu haben.

Zusätzlich untersuchte der Autor eine große Gruppe von Industriearbeitern auf ihre Fähigkeit, sich auf neue Schlafzeiten einzustellen.

Drei zeigten allerdings nach statistischer Auswertung nicht die geringste Tendenz einer Gewöhnung.

Graf (29) empfiehlt, Nachtarbeit nur für Personen über 25 Jahren, die frei von Magenstörungen und schweren Krankheiten, insbesondere Tbc sind, und Tags genügend Schlaf haben. (zit. n. H.E.Collier)

Außerdem suchen frühere Schichtarbeiter häufiger den Arzt wegen Magenbeschwerden auf, als Arbeiter mit anderen Beschäftigungszeiten. (zit. Bjerner, Holm und Swenson 1948 - 1955)

Nach Krankenkassenpatientengut treten Magenulcera, insgesondere rezidivierende Ulcera häufiger bei Schichtarbeitern auf. Die Schlafdauer beträgt bei diesem Personenkreis im Durchschnitt 4,5-2,3 Stunden. Ungeeignet sind daher vor allem für Magen- und Darmstörungen anfällige Personen. Außerdem sollten günstige Schlaf-

zeiten und ein gleichmäßiger Nachtschichtturnus gewährleistet sein.

Waldow (84) befaßte sich sehr ausführlich mit dem Problem der Nacht- und Schichtarbeit unter dem Gesichtspunkt der Tagesrhythmik.

Zunächst stellte er die antagonistischen, sympatischparasympathischen Wirkungen im Magen-Darm-Kanal gegenüber.

Dabei besteht der Rhythmus nicht in einem absoluten Antagonismus zwischen beiden Funktionssystemen sondern nur in einem relativen, mit mehr oder weniger starkem Überwiegen eines Parameter, wie die nachts gehemmte Sekretion der Fundusdrüsen trotz parasympathisch betonter Tonuslage, beweist.

Die vegetative Regulation arbeitet nun nach dem Kompensationsprinzip. d. h. daß eine Störung des sympathisch-parasympathischen Gleichgewichts mit einer, der Störung entgegengesetzter Kompensation beantwortet wird, also die Art der Reaktion von der jeweiligen Tonuslage abhängt.

Daher ist der Konstitutionstyp, mit individuellem Überwiegen des Sympathikus oder Parasympathikus nicht ohne Bedeutung für den Rhythmuskurvenverlauf.

Die Übertragung der photoelektrischen Impulse geschieht über das UV-Licht auf dem Wege: Auge-N.Opticus-N. supraopicus-Hypophysenstiel durch Zerstörung des Melanophorenhormons.

Die Erregung des sympathischen Systems erfolgt durch Noradrenalin, die des parasympathischen durch Acetylcholin. Noradrenalin führt zu Vasokonstriktion und verminderter Durchbltung aller Organe ohne Veränderung der Herzleistung, während Adrenalin eine Vasodilatation mit Durchblutungssteigerung aller Organe sowie vermehrter Herzleistung zur Folge hat.

Waldow nimmt als Ursache des Rhythmus nicht den einfachen Hell-Dunkel-Wechsel an, da die Umstellung sonst leichter gelingen müßte. Er vermutet daher einen Einfluß des UV-Lichtes.

Waldow betrachtete anschließend die Koordination der industriellen Leistungskurve, die durch eine 1/2-1stündige Einarbeitungszeit, folgendem Steilanstieg bis zu einem Maximum zwischen 9-11 Uhr, leichtem Absinken bis zu einem flachen Minimum um Mittag mit daran anschließendem Anstieg zu einem kleineren Maximum am Nachmittag und darauf folgenden raschen Abfall gegen Arbeitsende charakterisiert ist, mit anderen Körperrhythmen. (zit. n. O.Graf)

Er stellte diesen zweiwelligen Verlauf der Leistungskurve (Maxima 8,20, Minima 2 und 14 Uhr) dem einwelligen Verlauf folgender Rhythmen gegenüber:

	Maxima	Minima
Leber/Pankreas	2 Uhr	14 Uhr
Blutzucker	14 Uhr	2 Uhr
Temperatur	16 Uhr	24 Uhr
Blutdruck	16 Uhr	24 Uhr
Pulsfrequenz	18 Uhr	4 Uhr
Grundumsatz	18 Uhr	4 Uhr
Adrenalinspiegel	18 Uhr	4 Uhr

Die Beziehungen der Rhythmen zueinander sind insofern wichtig, als ein koordinierter Verlauf zu einer harmonischen Entwicklung führt, Interferenz aber disharmonische-krisenhafte Situationen heraufbeschwören kann.

So führen nächtliche Mahlzeiten zu einer Hyperacidität des Magens und einer Interferenz zwischen Magen- und Leberrhythmus, was eine einseitige Steigerung einer Funktion oder den Zusammenbruch beider bedeuten kann. Zit. n. Forsgren) Ähnliches kann eintreten im letzten Teil der Spätschicht, wenn starke Impulse mit der "vita minima" der Leistungskurve zusammenfallen.

Zudem äußern sich Krankheiten an inneren Organen in Rhythmusstörungen (zit. n. Menzel) deren Rückwirkung auf den Arbeitskurvenverlauf noch nicht genauer untersucht ist.

So lassen z. B. Temperatur-Rhythmuskurven außerhalb einer 24- 16- oder 12stündigen Periode auf innere Erkrankungen (z.B. Leber-Nieren-Parenchymschäden) schliessen. Auch entspricht ein 12stündiger Rhythmus einer ver-

änderten körperlichen Konstitution (besonders bei Hypertonikern und Schlaflosen)

Unter veränderten Lebensbedingungen erfolgten zwar mehr oder weniger ausgeprägte Änderungen einzelner rhythmischer Abläufe (Rhythmusverschiebung der Temperaturkurve nach mehreren Wochen unter 28-Stunden-Rhythmus, zit. n. Kleitmann) und eine Anpassung des Verhaltens (Minderleistung in den frühen Morgenstunden), nie aber wurde eine Umkehr beobachtet (zit. n. Lehmann). Nach Waldow ist in der Anpassung des Organismus eine Ausgleichs- und Schutzfunktion des Körpers zu sehen, dennoch bleibt Nachtarbeit eine unphysiologische Belastung.

Waldow fordert für den Arbeiter daher längere Intervalle für den Schichtwechsel, eine geringer geistige und eine geringere körperliche Belastung in der Nacht, sowie häufige und lange Pausen zur Zeit der minimalen Leistung, kurze und wenige dagegen zur Zeit der grösseren Leistungsbereitschaft.

Hinsichtlich der Essensgewohnheiten empfiehlt er die Einnahme der letzten Mahlzeit um 18 - 19 Uhr, da dann die Resorption und Digestion um 2 Uhr, zum Zeitpunkt des Assimilationsmaximums der Leber und der minimalen Gallesekretion, abgeschlossen ist, und mit Beginn der sekretorischen Phase ab 2 Uhr die Verdauung möglich wird.

Erklärlich ist diese nächtliche Minderleistung auch durch die nachts verringerte Nervenleitfähigkeit und Schmerzempfindung, was zu vermindertem Reaktionsvermögen und Unfällen führen kann.

Besonders nachteilig wirkt sich nun Nacht- und Schichtarbeit auf Personen mit veränderter Ausgangslage des Vegetativums aus, die nach der Blume'schen Periodenanalyse eruiert werden können. Hier kommt zusätzlich zur Belastung durch die Disharmonie eine Beanspruchung des Organismus durch die Anpassung hinzu, was die Gefahr einer unharmonischen Entwicklung mit unphysiologischer Steigerung der Funktionen in sich birgt. (zit. n. Menzel)

So sprechen z. B. 12stündige Perioden für eine Verschiebung der Mittellage des vegetativen Tonus, denn Tonusveränderungen führen zu einer Frequenzänderung im ganzzahligen Verhältnis zur Ausgangslage. Daher sollten Personen mit Störungen des Vegeativen Rhythmus systematisch von der Nacht- und Schichtarbeit ausgeschlossen werden.

Auch psychische Emotionen (familiäre Verhältnisse, Betriebsklima) wirken sich auf das Vegetativum aus und könne zu Interferenzen mit Stress führen, was aber dann nur eine individuelle Disposition darstellt.

A. Brinkmann (14) untersuchte über 10 Monate systolischen und diatolischen Blutdruck, Pulsfrequenz, rektale Körpertemperatur und Urinmenge von 88 an Schlaflosigkeit leidenden Personen über 24 Stunden hinweg.

Ausgeschlossen waren Versuchspersonen mit eindeutig exogener Ursache der Schlaflosigkeit.

Zusammenfassend trat ein zweigipfliger Rhythmus bei systolischem und diastolischem Blutdruck sowie bei der Pulsfrequenz auf, wobei die Maxima des Anstiegs in die frühen Morgenstunden und auf den Spätnachmittag fielen und die Minima auf die Zwischenzeiten.

Die Abfallmaxima liefen nahezu entgegengesetzt.

Körpertemperatur und Urinausscheidung wiesen ein davon abweichendes Verhalten auf.

Betrachtung der zeitlichen Verteilung sämtlicher, bei allen Patienten registrierter Extremwerte, auch der mehrmals gemessenen, ergab für die Mehrzahl der Probanden eine Häufung der Blutdruckmaxima, (sowohl systolisch als auch diastolisch) um 8 und 17 - 20 Uhr, und der Blutdruckminima um 14 und 2 Uhr. Die Pulsmaxima häuften sich um 11 - 20 und 23 - 5 Uhr.

Die Körpertemperatur verlief deutlich eingipflig mit Höchstwerten um 17 Uhr und Minimalwerten um 2 Uhr.

Die maximale Zunahme der Urinmenge lag bei der Mehrzahl der Patienten um 17 Uhr, ein zweiter Gipfel war

wieder zwischen 20 - 23 Uhr zu finden und eine minimale Zunahme zwischen 8 - 2 Uhr.

Sämtliche Mittelwerte ergaben ebenfalls einen zweigipfligen, statistisch allerdings nicht sichernden, zweigipfligen Kurvenverlauf, so daß die Autorin zu dem Schluß kommt, daß die Rhythmik bei an Schlafstörungen leidenden Personen einer 12stündigen Periodik unterliegt.

Pierach (73) berichtet ebenfalls von Rhythmusstörungen durch Krankheiten und nicht angepaßte Lebensweise wie sie Nacht- und Schichtarbeit darstellt. Als Störung des vegetativen Regelungsvorgangs sieht er das wiederholte Aufschrecken fiebernder Säuglinge gerade im Moment des Einschlafens, ebenso den Schlafverhinderten profusen Schweißausbruch von Tbc - Patienten.

Bei einem 41jährigen Patienten mit latenter Tetanie trat der Anfall bisweilen gerade zum Zeitpunkt des Einschlafens auf. Stenocardien, gerade vorm Einschlafen fand Pierach besonders häufig bei organgeschädigten Herzen. Ebenso zeigten Patienten mit kongenitalen Herzfehlern 10 mal häufiger paroxysmale Tachykardien kurz vorm Einschlafen. Die Lebercirrhose geht vor allem mit einer gestörten Rhythmik der Körpertemperatur und des Hautwiderstandes einher.

Eine nach Thiss-Evenson zitierte Statistik zeigt Folgen der Nach- und Schichtarbeit auf, wonach von 170 Nachtarbeitern 25 % die Arbeit aufgaben. Sie zeigten Symptome wie dauernde Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, abnahmende Konzentrationsfähigkeit, Appetitmangel. Bei 50 % derselben Personen bestand ein Ulkusleiden.

Statistiken weisen eine 8 mal größere Häufigkeit von Ulkus ventriculi bei Nacht-und Schichtarbeitern nach. (zit. n. Duesberg und Weiss)

Herz (37), ein mittelgroßer, eher magerer junger Mann von 26 Jahren führte an sich selbst einen Versuch mit freiwilliger Schlafentziehung über 80 Stunden durch. Sein durchschnittliches Schlafbedürfnis entsprach mit 8 Stunden der Norm, wobei er Versäumten Schlaf zwischen 14 - 16 Uhr nachholte.

In einem 2tägigen Vorversuch schwankten die Werte der in 2stündigen Abständen axillar gemessenen Temperatur, Puls- und Atemfrequenz zwischen 35,5°C - 36,6°C, die Pulsfrequenz zwischen 64 - 82/min. und die Atemfrequenz bewegte sich zwischen 12 - 18/min, wobei alle drei Größen ihre niedrigsten Werte beim Erwachen und vor dem Einschlafen aufwiesen.

Hierauf schloß sich eine 4tägige schlaflose Phase von Do. 5.4.1923 6 Uhr bis So. 8.4.1923 14 Uhr an.

Die Temperaturkurve verschob sich während der Versuchsdauer kaum, die Endwerte von 35,6°C am So. 14 Uhr entsprachen ziemlich denen des 1. noch indifferenten Tages derselben Zeit (35,4°C)

Ebenso verhielten sich Puls (80/min gegenüber vorher 76/min) und Atmung (23/min gegenüber vorher 22/min am 1. Tag um 12 Uhr)

Die Pulsfrequenz sank auch nie unter 64/min, wie sie dem Stadium des Erwachens entsprach, und auch die Atmungsfrequenz unterschritt nie 12/min, entsprechend der zu Beginn des Erwachens am Tag des Versuchsbeginns.

Ein Vergleich der Blutbefunde ließ nur ein allmähliches Ansteigen der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten erkennen.

Der Blutdruck bewegte sich mit 100 mm Hg zum Zeitpunkt des Versuchshöhepunkts fast in der Norm, das Körpergewicht war mit 63,9 kg gegenüber 63 kg leicht erhöht.

Subjektiv lästig wurde das Offenhalten der Augen empfunden, objektiv konnte ein leichter Strabismus divergens nachgewiesen werden. Die Reaktionszeit war mit

^{14}/100 sec So. um 11 Uhr normal, ebenso die Merkfähigkeit die mit 6 - 10 ziffrigen Zahlen nach Träumer sowie mit 20 silbigen, aus dem Zusammenhang gerissenen Zeilen geprüft wurde.

Kritische Phasen mit extremer Schlaflust traten in den frühen Morgenstunden, nach dem Mittagessen und gegen Abend auf. Nach Abschluß des Experiments wurde versucht, die Schlaftiefe des Erholungsschlafs mit dem Hypnographen n. Nägele zu verifizieren.

Ein Vergleich des subjektiv erfahrenen Schlaferlebnisses vor Versuchsbeginn mit den Registrierungen des Hypnographens erlaubt dem Autor Parallelen zwischen Schlaftiefe und relativer Ruhe zu ziehen.

Der Erholungsschlaf zerfiel in 2 Etappen von So 14 bis 19 Uhr und von So 21 Uhr - Mo 6 Uhr.

Hierbei traten im Hypnogramm während der ersten 75 min. keinerlei Schlafbewegungen auf, diesen folgten dann in immer kürzeren Intervallen motorische Aktivitäten, ähnlich dem Normalschlaf.

Auch in der zweiten Etappe trat die längste Ruhepause mit 54 min. in der 1.Stunde ein, wurde jedoch des weiteren von einigen besonders unruhigen Abschnitten gekennzeichnet. Der 2. Nachtschlaf (von Montag auf Dienstag) enthielt nur kurze Ruhepausen, während der Proband in der 3. Nacht (von Dienstag auf Mittwoch) kaum unruhiger schlief als unter Normalbedingungen.

Die längste Ruheperiode lag hier allerdings zwischen der 2. und 3. Stunde.

Insgesamt erfolgten also auf 3 schlaflose Nächte nur 6 Überstunden (14stündiger Erholungsschlaf) die allerdings von einer großen Schlaftiefe gekennzeichnet waren.

Als repräsentativen biologischen Prozeß rhythmischer Lebensvorgänge ermittelte Arborelius (2) Kochsalzausscheidung bei 31 Normalpersonen und einigen Kranken.

Bei den gesunden Personen beobachtete der Autor eine rhythmische Kurve mit minimaler Ausscheidung zwischen 2 - 3 Uhr (0,14 g) und maximaler zwischen 10 - 13 Uhr (0,65 g).

Für das Ausmaß der Rhythmusschwankung definierte Arborelius eine Rhythmuszahl als den Quotienten aus der Summe der 3 höchsten und 3 niedrigsten Werte. Im Normalfall bewegte sie sich zwischen den Werten 2,7 - 15,8.

Ein Vergleich der Rhythmuszahlen verschiedener physiologischer und pathologischer Zustände ergab folgende Werte:

3 Schwangere 5,0 bzw. 4,2 - 3,8
2 Stillende 3,4 - 4,6
1 Akute Hepatitis 2,5
1 Cancer hepaticus 0,9 (mittags lag das Minimum, nach 3 Wochen trat der Tod ein)
1 Cholelithiasis 2,4
1 Cholelithiasis ohne direkten Leberschaden 7,7
1 Akute Hepatitis (Galaktosebelastungstest normal 2,0
1 Obturationsikterus 2,5
2mal chronischer Alkoholismus ohne klinisch nachweisbaren Leberschaden 1,2 bzw. 2,4
3 subfebrile Krankheitsfälle 2mal 1,5; 1mal 2,4 (diese Person war gerade afebril)
10 Fälle von Herzleiden mit zum Teil palpaplen Stauungslebern:
1,1 (nach erneuter Bestimmung 1,3), 1,1; 1,1; 1,6; 1,7; 2,5; 2,8; 2,8;3,6.

Die niedrigsten Zahlen entsprachen dabei den am schlechtesten kompensierten Fällen, also den Stauungsleberpatienten.

Arborelius meint nun, daß durch die Leberschädigung eine Rhythmusstörung eingetreten ist. Gegen die Annahme einer gestörten Salzausscheidung infolge Ödemneigung und damit verbundener Salzretention sprechen seiner Meinung nach 3 Befunde:

1. So war die Diurese in keinem Fall vermindert
2. außer der Stauungsleber waren auch keine weiteren Ödeme nachweisbar
3. und schließlich war die Mindestausscheidung gegenüber den Normalpersonen erhöht

Zur Klärung der Frage, ob Rhythmusstörungen auch eine Krankheitsursache darstellen können, bestimmte Arborelius bei einer Anzahl zum Teil endogen, zum Teil exogen bedingter Neurosekranker die Rhythmuszahlen.

Unter 15, besonders endogen-konstitutionell bedingter Neurosen gewann er nur zweimal Rhythmuszahlen unter 3 (2,7 und 2,9), dagegen bei 7 der insgesamt 11 durch exogene Faktoren hervorgerufenen Neurosen Zahlen unter 3,3 weitere Fälle mit Rhythmuszahlen über 3 zeigten eine auffallend steigende Tendenz. Bei einer Person, die in weiteren Bestimmungen konstante Werte aufwies, konnte die Ursache auch auf andere Faktoren zurückgeführt werden.

Arborelius zieht hieraus den Schluß, daß unregelmässige Lebensweisen rhythmische Vorgänge beeinflussen und damit Ursache funktioneller Beschwerden werden können. Allerdings müssen diese Störungen lange genug anhalten, da sie sich im Normalfall rasch zurückbilden.

Auch Regelsberger (77) bestätigt einen Rhythmusverlust bei Leberparenchymerkrankungen. Nach seinen Untersuchungen verliert sich auch der 3gipflige Rhythmus des Elektrodermatogramms der gesamten Hautoberfläche, das im Normalfall seine Maxima zu den Hauptmahlzeiten aufweist.

Bei Parenchymerkrankungen tritt eine amorphe, zakkenlose Buckelkurve, die sogenannte Leberkurve auf, die auch die Diagnose erlaubt.

Bei Lebercarcinom, Karzinom der Gallenwege und bei mechanischem Gallenwegsverschluß ist sie allerdings nicht zu finden, häufig aber nach Hungerödem und Eiweißnährschäden, als Zeichen einer beginnenden Fettleber.

Ähnliche Beobachtungen bei Hirnverletzungen oder schwerer Commotio cerebri wiesen auf eine Leber-Zwischenhirnverbindungsstörung hin, die aber erst bei totalen Ausfällen klinisch faßbar wurde.

IV. Organrhythmen: Unterschied zwischen Verdauung und Kreislauf

Menzel (68) stellte nun die tagesrhythmischen Schwankungen der verschiedenen Kreislaufgrößen zusammen.

1. das Pulsfrequenzminimum liegt demnach zwischen 0 - 5 Uhr (zit. n. Grützmann, Colombo, v. Baerensprung, Piéron, Rummo und Ferranini)
   das Maximum am Mittag (zit. n. Colombo, v. Baerensprung, Piéron)
   ein zweiter Gipfel soll noch um 21 - 23 Uhr (zit. n. Colombo) bzw. 22 Uhr (zit. n. Piéron) liegen
   Schlaf, Muskeltonus und horizontale Lage haben keinen Einfluß, da der Anstieg noch im Schlaf und der Abfall vor Schlafbeginn erfolgt.
2. Der systolische Blutdruck sinkt nachts, im Schlaf auf seinen tiefsten Wert ab (zit. n. Colombo, Bruce, Brush u. Fayerweather, Fleury u. Gärtner, Grollmann u. Baumann, Hill, Külbs, C.Müller, Tarchanoff (Versuch am Hund) Trump, Voelker, Wiech-

mann u. Bamberger, Zabel, Katsch und Pandsdorf) und steigt nach Mitternacht bis zum Nachmittag allmählich wieder an. Nachts sinkt die Blutdruckamplitude ab, da der diastolische Blutdruck nicht so stark abfällt wie der systolische. (zit. n. C.Müller)

3. Der Venendruck, nach der Methode von Recklingshausen (Kompression einer Vene des Handrückens) gemessen, stieg bei Gesunden und bettlägrigen chirurgischen Patienten im Laufe des Tages an. (zit. n. Eyster, Middleton und Hooker)
   Die Ursache ist im vermehrten Gefäßtonus, in der grösseren Gefäßfüllung und der Blutspeicherfüllung zu suchen.
4. Die dermographische Latenzzeit, nach der Methode von Nothhaas in der Bicepsgegend bei liegenden Gesunden und Kranken gemessen, sinkt nachmittags ab, erreicht ihr Minimum nachts und steigt morgens wieder an. (zit. n. Menzel) Reziprok verhält sich die Blutfülle der Haut.
   Nach plethysmographischer Umfangmessung des Unterarms bei horizontaler Lagerung der Extremität, zeigte sich eine Volumenzunahme vor dem Einschlafen, und eine Abnahme vor dem Aufwachen. (zit. n. Howell 1897, bestätigt von Brodmann, E. Weber, Shepard, Rummo und Ferranini, Lehmann, O.Müller, Kroetz)
   Dies wurde auch kapillarmikroskopisch anhand von Hautgefäßerweiterungen bestätigt.
   Menzel selbst fand nach Messung des größten Wadenumfangs mit der Volkmannschiene Maxima zwischen 18 - 6 Uhr (meist 21 - 3 Uhr) und Minima morgens, wobei der Anstieg bei den bettlägerigen Probanden bereits vor dem Einschlafen erfolgte.
5. Das spezifische Gewicht des Blutes sinkt bei Tage und steigt in der Nacht. (zit. n. Lloyd Jones 1878 nach Bestimmung mit der Roy'schen Methode: Schwebeprobe in einen Glycerin-Wassergemisch verschiedener Konzentration)

6. Die Erythrozytenzahl im Blut ist morgens maximal, abends am geringsten. (zit. n. Reinert 1891, nach 2stündlicher Zählung über 7 Tage und auch einige Nächte)
7. Das Herzminutenvolumen sinkt 2 Stunden nach Eintritt des Schlafes ab. (zit. n. Gollwitzer-Meier und Kroetz)
8. Auch der Trockenrückstand des Blutes sinkt nachts ab, erreicht kurz nach Mitternacht sein Minimum und steigt zum Vormittag zu wieder an. (zit. n. Menzel nach Untersuchungen an Personen verschiedenen Alters und unterschiedlichen Geschlechts während Bettruhe)
   Allerdings ist die nächtliche Blutverdünnung nach Menzel nicht nur durch die Weitstellung der Gefäße bedingt, sondern auch durch Wasseraufnahme aus dem Plasma.
9. Zudem ist die Blutströmung nachts vermindert (zit. n. Menzel nach der Bock'schen Methode: Einbringung von Äther und Decholin in die Ellenbogenvene)
10. Die Herzrevolution und auch die Systole ist im Schlaf gegenüber dem Wachzustand verlängert (zit. n. Klewitz 1919 nach EKG-Messung)

Dazu trug Menzel auch die Ergebnisse hinsichtlich tagesrhythmisch schwankender Durchblutungsgrößen einzelner Organe zusammen.

So führt er die nachts verminderte Vitalkapazität der Lunge auf einen erhöhten Blutgehalt zurück, da er durch Versuche mit dem Kipptisch bei der Messung der Vitalkapazität vor, unmittelbar nach und 15 Minuten nach dem Aufrichten eine Steigerung der Ventilation von nur 6 % am Tage gegenüber 14 - 17 % in der Nacht erreichen konnte, und keine Anhaltspunkte für periphere Veränderungen wie Gefäßwiderstand, Puls und Blutdruck fand.

1 mg Atropin nach Bestimmung der Bitalkapazität bewirkte beim Gesunden tags kaum eine Änderung, nachts jedoch eine Zunahme bis zu 1/2 l. Der Tageswert wurde allerdings nicht erreicht.

Menzel folgerte, daß die nächtliche Vitalkapazitätsminderung auf den vermehrten Vagotonus zu diesem Zeitpunkt und die dadurch bedingte Erhöhung des Bronchialmuskulaturtonus zurückzuführen sei.

Auch das Splanchnikusgebiet unterliegt Durchblutungsschwankungen.

Auffallend ist hierbei vor allem der Antagonismus zwischen Körperinnerem und Peripherie.

Ein kalter Trunk führt z.B. beim Menschen zu einer Vasokonstriktion im Magen-Darm-Kanal, aber zu einer Volumenzunahme in den Armen und Beinen.

Ein warmer Trunk hat umgekehrtes Verhalten zur Folge. Nach dem Dastre-Morat'schen Gesetz ist auch eine Minderdurchblutung des Splanchnikusgebiets in der Nacht erwiesen (Antagonismus zwischen peripherer und innerer Blutverteilung). Durch Körperbedeckung kann aber eine Mehrdurchblutung erreicht werden.

Diese Blutumlagerung am Morgen und Abend stellt nun eine nicht geringe Belastung für das Herz dar, was bei Störungen leicht zu einem pathologischen Geschehen führen kann.

Ebenso dürften sich diese Vorgänge auf die körperliche Arbeit auswirken (zit. n. Asmusen u. Christensen) da mit einer hyperämisierten Peripherie das Herzminutenvolumen kleiner wird und sowohl die O_2-Ausnutzung als auch die Pulsfrequenz steigen.

Ebenso klinisch bedeutsam sind in diesem Zusammenhang auch die nachts gehäuften Anfälle von Asthma cardiale, das Menzel in Zusammenhang bringt mit der nachts verminderten Blutzirkulation (bestimmt nach Bock'scher Kreislaufzeitbestimmung) und dem damit einhergehenden verminderten Sauerstoff-Kohlendioxid-Austausch und der dadurch bedingten azidotischen Blutreaktion.

Weiter begünstigt wird der Anfall durch das Abwandern der Blutkörperchen in die Peripherie, was zu einer Verflüssigung des zikulierenden Blutes führt, und durch die nächtliche Blutfülle der Lunge.

Dabei scheint der Flüssigkeitsstrom weniger aus den ödematösen Gliedmassen zu kommen (die Ödeme verschinden erst später) als vielmehr aus dem Splanchnikusgebiet, da hier die Ablagerung in die ödematöse Peripherie nicht möglich ist.

H-Ionen bedingen eine Dilatation der Haut- und Muskelvenen und in wesentlich geringerem Maße und unregelmäßiger eine solche derMesenterialvenen. Nach H-Ionen-Senkung sind die Verhältnisse umgekehrt. (zit. n. Voss u. Gollwitzer-Meier)

Im hypnotischen Schlaf konnte auch nachgewiesen werden, daß mit Schlafbeginn das Volumen der äußeren Körperteile zunahm, das der Bauchorgane aber geringer wurde; bei ruhigem Erwachen kehrten sich die Vorgänge um. Nachts war zudem die Resorptionsleistung geringer.

Schließlich ist auch die Durchblutung der Leber morgens größer als abends wie Sjöstrands durch Erythrozytenauszählung im mikroskopischen Schnitt von Meerschweinchen und Mäusen, nachdem er die Tiere durch Guillotinieren getötet hatte, feststellen konnte. (bestätogt durch Engström, Holmgren und Wohlfahrt)

Der Urobilingehalt wies bei der Maus ein Maximum am späten Vormittag bzw. frühen Nachmittag auf, bei Menschen ein Minimum nach Mitternacht.

Nach Baumgärtel (zit.) soll es nur extraintestinal, also in der Leber gebildet werden, da bei der enteralen Bilirubinreduktion Stercobilin entsteht. Die Harnstoffausscheidung ist ebenfalls minimal nach Mitternacht und weist zwei Maxima am Vormittag und am Abend auf.

Außerdem soll der Harnstoffgehalt des Blutes tagesrhythmischen Schwankungen um 15 mg % bis 50 mg %

unterliegen. (zit. n. Wittermann u. Glouchenky)

Gerritzen fand auch bei 3stündlicher Nahrungszufuhr mit konstantem Eiweißgehalt regelmäßig ein Ansteigen der Harnstoffausscheidung bei Tag, und einen Abfall bei Nacht. Die doppelte Eiweißmenge führte zu einer größeren Amplitude.

Hinter all diesen Kreislaufschwankungen stehen nun die tagesrhythmischen Schwankungen der Erregbarkeit der vegetativen Zentren. So ist z.B. die Erregbarkeit des Atemzentrums nachts herabgesetzt (nächtliche Blutazidose führt nicht zu Hyperpnoe) und auch der Blutdruckanstieg war nachts nach Adrenalin- oder Veritolgabe geringer.

Zudem scheint die Emboliegefahr nachts erhöht, denn von 148 in 11 Jahren plötzlich aufgetretenen Embolietodesfällen ereignete sich ein Drittel nachts von 21 - 5 Uhr, obwohl die Risikofaktoren wie Aufstehen, Stuhlgang und Umbetten wegfielen.

Menzel zieht als auslösende Momente den Wasserreichtum des Blutes und die nächtliche Blutazidose in Betracht, welche die Loslösung der Thromben begünstigt. (zit. n. Lampert)

Auch im Stoffwechsel treten 24-Stunden-Rhythmen auf wie der antagonistische Wechsel zwischen Galle- und Glykogengehalt der Leber (zit. n. Forsgren) der sich zweigipflig vollzieht mit Glykogenmaxima um 2 und 16 Uhr und Minima um 10 und 20 Uhr, wobei das nächtliche Maximum höher ist als das tags. Ebenso ändert sich der Fettgehalt von Darm, Lunge und Leber und der Gahalt an Zymogengranula im Pankreas im tagesrhythmischen Schwankungen.

Schließlich erfolgt auch die Wasserausscheidung tagesrhythmisch:

Bei konstanter Flüssigkeitszufuhr ergibt sich nämlich eine Ausscheidungskurve mit Minimalwerten um 2 und 4 Uhr und maximalen Werten mittags.

Sie trat auch bei Nachtarbeitern, unabhängig von der Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr sowie dem Blutdruck-Abfall auf. (zit. n. Jores)

V. Regulationsvorgänge

Menzel (64) erforschte nun auch einige Regulationsvorgänge, die sich im Körper abspielen.

Als gutes Beispiel für die Anpassungsfähigkeit des Organismus nach Änderung äußerer Reize, erwähnt er die NaCI-Konzentration im Urin, die bei einer 52jährigen Frau bei gleichmäßig verteilter Nahrung und Bettruhe dreistündlich über 24 Stunden regustriert, nach Analyse nach Blume, in ihrem Verlauf eine Überlagerung von 3 Perioden mit 30, 20 und 7 Stunden Dauer ergab und die nach Beigabe von 1g NaCI pro Mahlzeit in einen Rhythmus von 4 Perioden mit 19, 15, 13 und 6 Stunden Dauer umkippte.

In 15 von 20 derartigen Versuchen führte die NaCI-Gabe zu einer erhöhten NaCI-Ausscheidung und erhöhte sich die Gesamtzahl der kleineren Perioden (10 - 10 Stunden) von 37 auf 49.

Zur Frage der Koordination einzelner langwelliger Rhythmen, verglich der Autor in 3stündlichen Abständen unter Bettruhebedingungen Puls, Blutdruck, Körpertemperatur und Harnausscheidung bei je 25 an Schlaflosigkeit leidenden und gut schlafenden Personen.

Nach einer Statistik von Professor Pohlhause traten bei den Schläfern in der Zeit von 8 - 20 Uhr kaum Minima auf, bei den schlaflosen Probanden dagegen relativ viele zwischen 8 - 17 Uhr. Die meisten Maxima lagen bei ersteren zwischen 14 - 17 Uhr bei letzteren bei etwa 3 Stunden später.

Dobrokhotov (18) gibt die Resultate, die von den Mitarbeitern des Laboratory of Histophysiology, Institue of Experimental Biology, bei Studien der Zellvermehrung gewonnen wurden, wieder.

Das Corneagewebe von Albinoratten zeigte bei Fixation über zwei Tage eine maximale Mitoseaktivität mit Zellteilung von 4 - 10 Uhr, eine minimale zwischen 19 - 1 Uhr.

Demselben Rhythmus folgte die Nierenrinde von Ratten, wenngleich die Zahl der Zellteilungen, absolut gesehen, geringer war.

Nach M.T. Gololobova (zit.) liefen bei Albinoratten und Mäusen die Generationen des Corneaepithels, der Epidermis und des Epithel der Dünndarmkrypten parallel, mit Maximum um 9 Uhr und Minimum um 18 - 19 Uhr. Bei i.m. Impfung mit sarcoma straim M-1,15 Tage vor Fixation, blieb der Rhythmus des Corneaepithels und der Epidermis bei Ratten erhalten. Ein maligner Tumor im Körper bewirkte jedoch einen Abfall der mittleren Mitosezahl.

Im Kryptenepithel wurde dagegen ein früherer Anstieg der Mitoseaktivität beobachtet.

In den transplantierten Tumorzellen selbst konnte der Autor keinen Rhythmus entdecken.

Ähnliche Ergebnisse lieferte die i.m. Injektion von 9,10-dimethyl-1,2-bencantracene mit einem gewissen Abfall in Dünndarm und Cornea, bei generell erhaltener Tagesrhythmik.

An Hautwunden von Ratten bemerkte Fr. Gololobova in den ersten 12 Stunden eine, besonders abends beträchtliche Zellteilungsrate um die Wunde, am Ende des ersten Tages aber bereits einen normalen Rhythmus mit zwar größerer Zellteilungsrate aber maximalen Werten zu den normalen Zeitpunkten.

Das, die Wunde verschließende Epithel verhielt sich die ersten 5 Tage arhythmisch.

Setzung einer Brandwunde in die Cornea einer Ratte, ergab am Morgen und Abend dieselbe Zellteilungsrate wie bei Kontrolltieren im intakten Auge. Im gleichen Augenblick war die Zellteilungszahl im verletzten Auge morgens wesentlich höher als die der Kontroll-

tiere, so daß der augenblickliche Zustand des Gewebes von entscheidender Bedeutung für die Wundheilung zu sein scheint.

In Selbstversuchen fand sich nach Wundsetzung zunächst ein beträchlicher Anstieg im umgebenden Gewebe, dem bis zum 7. - 9. Tage eine Normalisierung folgte.

Auf der korrespondierenden, gegenüberliegenden Seite traten dieselben Schwankungen auf, wenn auch die absolute Teilungszahl geringer war. Das die Wunde überwuchernde Gewebe dagegen zeigte nur geringe Mitoseaktivitätsänderungen.

G.A. Vinogradowa fand bei Mäusen 2 - 3 Tage nach Entfernung von 2/3 der Leber einen beträchtlichen Anstieg der Corneamitosezahl, der Rhythmus aber war gleich geblieben.

Hildebrandt (39) beschäftigte sich mit der Koordination rhythmischer Funktionen.

Zunächst beschreibt er einen hierarchischen Aufbau der Periodendauern, beginnend mit Sekundenrhythmen auf der Ebene einzelner Zellen und Organsysteme, über die Minuten- und Stundenperiodik komplexerer Funktionssysteme bis hin zu rhythmischen Umstellungen des Gesamt-Organismus, denen frequenzgleiche Vorgänge der geophysikalischen Umwelt entsprechen.

Mit steigender Periodendauer nimmt die Komplexität, d.h. die Zahl der Einzelfunktionen zu, die zu einer Coaktion zusammengeschlossen sind. Damit geht auch eine immer strengere Bindung an bestimmte Frequenzen einher. Ein Vergleich der Frequenzhäufigkeitsgipfel verschiedener Atem- und Kreislaufgrößen (arterielle Grundschwinung, Puls, Blutdruck, Leber- Haut und Muskeldurchblutung, Atemrhythmus, respiratorische Kreislaufschwankungen, Biot-Cheyne-Stoke'scher Atemtyp) ergab, daß die Vorzugsfrequenzen in einfachen, ganzzahligen Verhältnissen zueinander liegen, wie dies nach zahlreichen Literaturstellen auch für langwellige Rhythmen der Fall sein soll.

Es handelt sich hier also um eine harmonische Frequenzordnung.

Zum Beispiel verhält sich die Pulsperiodendauer zur arteriellen Grundschwingung bei Gesunden wie 2:1. Bei Trainierten ist diese Bindung noch stärker. (zit. n. Gadermann und Mitarb. 1961)

Hildebrandt und Klein (1967) konnten bei 6 Personen, deren Werte am Tag stärker abwichen, nachweisen, daß in den frühen Nachtstunden alle Kurven auf einen engen Bereich zustrebten, der dem Frequenzverhältnis 2:1 entsprach und unabhängig vom Niveau der Pulsfrequenz war.

Der Autor konnte auch anhand von stündlichen Messungen des Puls-Atem-frequenzquotienten bei Bettruhe und 2 Minuten Meßdauer an 6 Personengruppen mit å8 Gesunden Probanden, einen Häufigkeitsfipfel für den Quotientenwert bei 4 ermitteln. Unter gleichmäßigen Ruhebedingungen während des Nachschlafes sank die Schwankungsbreite und Mittelwert und Häufigkeitsmaximum konvergierten eng im Bereich von 4.

Die Streuung nahm auch innerhalb der Teilgruppen signifikant ab, unabhängig davon, ob die Annäherung von oben oder unten erfolgte, und erreichte ihr Minimum recht genau bei 4, so daß unabhängig vom Frequenzniveau, eine Koordination der Perioden vorliegt.

Zusammen mit Golenhofen (1958) fand Hildebrandt auch bei willkürlich veränderte Atemfrequenz ein ganzzahliges Verhältnis des Atemrhythmus zum 10-Sekunden-Blutdruckrhythmus.

Jede rhythmische Einzelaktion wird so koordiniert, daß eine konstante Phasenbeziehung resultiert.

Atemfrequenzen, die in keinem ganzzahligen Verhältnis zum Blutdruck standen, (z.B. 8/min.) bewirkten eine Beschleunigung der Blutdruckschwankung bzw. eine Streckung der Wellen, so daß die richtige Phasenbeziehung wieder hergestellt wurde.

Dabei trat vor allem im Liegen eine strenge Koordination ein, die nach Aufstehen nur noch relativ, aber statistisch gesichert war.

Zusammen mit Daumann, Engel, Storch und Stutte entdeckte Hildebrandt in 100 Fällen eine strenge Kopplung des Inspirationsbeginns mit dem Herzrhythmus. Er fand eine signifikante Häufung des Einatmungsbeginns besonders zu 3 verschiedenen Zeitpunkten der Herzaktion, wobei mit zunehmender Strenge der Koordination der 3. Gipfel immer mehr in den Vordergrund trat. Die Lage der Gipfel verschob sich dabei proportional zur Systolendauer und in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz.

Der führende Rhythmus in dieser Phasenverschiebung ist also der Herzrhythmus. Die Atmung wird sozusagen durch die Afferenzen aus dem Bereich der Systole getriggert.

Außerdem besteht ein nächtliches Kopplungsmaximum. (zit. n. Engel und Mitarbeiter) Mit Daumann konnte der Autor auch nachweisen, daß sich der Puls-Atemfrequenzquotient bei Belastung strenger auf ein ganzzahliges Verhältnis von 4 einstellt, während gleichzeitig der Kopplungsgrad von signifikanten Werten in der Ruhe in den Zufallsbereich absinkt.

Nach Hildebrandt deutet diese Normalisierung der Frequenzordnung bei Minderung des Kopplungsgrades auf ein strukturell verankertes Frequenzverhältnis hin, welches besonders dann hervortritt, wenn die Grenze der Kapazität erreicht wird.

In der Phasenkopplung zwischen Herzschlag und Atemfrequenz sieht Hildebrandt ein gutes Beispiel für eine Reflexkopplung, die (zit. n. Bacher) folgender Maßen aussieht: Die während der Exspiration zunehmende Inspirationsbereitschaft wird, abhängig von den Phasenbedingungen des angekoppelten Herzrhythmus, vorzeitig über ihre Schwelle gehoben und der Herzperiode wieder angepaßt.

Zudem ist der Kopplungsgrad bei langsamer Atmung (flacher Anstieg der Inspirationsbereitschaft) und bei höherer Herzfrequenz (häufigerer Einfall koppelnder Impulse) größer, da die Wahrscheinlichkeit, daß der Herzrhythmus zum Auslöser der Inspiration wird, zunimmt. Zwischen Atmung und Blutdruck besteht dagegen eine intrazentrale Wechselwirkung, da die Phasenkopplung mit dem zentralen Atemrhythmus, im Tierversuch, nach Ausschaltung aller Afferenzen und nach Stillegung der peripheren Atmung bestehen blieb.

Wenn die koppelnden Anstöße zeitlich weniger akzentuiert sind, kann dies durch eine zeitlich begrenztere, sensible Phase kompensiert werden. Dies ist zum Beispiel bei langwelligen Funktionen der Fall, wo die resultierende Phasenbeziehung sowohl von der Intensität der koppelnden Impulse, als auch von der Empfindlichkeit des gesteuerten Rhythmus abhängt.

Die Thermoregulationsempfindlichkeit ist zum Beispiel am größten zum Zeitpunkt des steilsten Temperaturanstiegs.

Durch die autonome Frequenzordnung peripherer Strukturen kommt es daher auch bei zentral synchronisierten Rhythmen zu mehr Freiheitsgraden.

Auftragung der subjektiven Tageslänge (nach Ausschaltung aller Zeitgeber und gemessen anhand der Aufsteh- und Mittagszeit) gegen das jeweilige Tagesmittel des Puls-Atemrequenzquotienten ergab nach 2 Experimenten von 19 Versuchstagen eine auffallende Kreuzung der Achse der hochsignifikanten Korrelation mit dem Schnittpunkt des Quotienten mit einem 24-Stunden-Tag.

Diese Verhältnisse scheinen der Ökonomie und der Erhaltung des Organismus zu dienen, da bei Patienten mit Kreislaufstörungen (zit. n. Gadersmanns und Mitarb. 1961) und bei Hypertonikern(zit. n. Griegers 1966 u. Dupants) diese ganzzahlige Abstimmung der

Rhythmen fehlte und bei letzteren sogar in Abhängigkeit vom Schwergrad von der Norm abwich. Stutte (1967) fand die höchsten Kopplungsgrade bei Trainierten, und einen, gegenüber Vergleichspersonen, signifikant vergrößerten Abfall des Kopplungsgrades nach Aufstehen.

Für Hildebrandt ist die Tatsache von Bedeutung, daß alle Ordnungsbeziehungen unter trophotropen Bedingungen intensiviert werden und die Koordination daher einen integrierten Bestandteil der Regeneration darstellt, indem sie alle Prozesse begünstigt, die auf Ökonomie, Aufbau und Bestand abzielen.

Hildebrandt (41) versucht nun die Kenntnisse der biologischen Tagesrhythmik für seine balneologische Therapie auszuwerten.

Er konnte bei 600 Sanatoriumpatienten während einer 4wöchigen CO_2-Kur in Bad Orb bei über 50 % Schlaflosigkeit in der ersten Nacht feststellen, die sich im Laufe der ersten Woche zunehmend besserte aber von 17. bis zum 13.Kurtag wieder schlechter wurde und am ausgeprägtesten am 10. Tag war. Danach erreichte die Kurve in der 3. Woche ein Minimum und stieg um den 20. Tag wieder an.

Diese zeitliche Gliederung wiesen auch die Häufigkeit der Herz- und in geringerem Maße, der Kopfbeschwerden auf.

Hildebrandt bezeichnet diesen Zustand am 10. Tag als Kurreaktion, der besonders bei Herz-Kreislaufkranken mit Schlafstörungen und inerer Unruhe einhergeht.

Neben einem Kurschlußeffekt mit psychologischer Wiedereinstellung auf das häusliche Milieu, fand er noch einen 2. aber wesenlich schwächeren Gipfel am 20. Tag, der allerdings auch nur bei einem Teil der Probanden auftrat.

Dazu schwankte die elektrische Leitfähigkeit der Haut bei 7 Patienten, jeweils vor und mindestens 48 Stunden nach dem letzten Bad gemessen und mit der Methode des Vegetonogramms nach Gratzl und Martin bestimmt, mit den Schlafstörungen in dem Sinne, daß sie auch am 10. Tag anstieg, allerdings einen zweiten Anstieg nicht aufwies, obwohl 3 Patienten die Zeichen einer zweiten Kurreaktion zeigten.

Gleichlaufend erfolgte eine Zu- und Abnahme der Leukozytenzahl, so daß der Autor der Kurreaktion der 2. Woche eine wellenförmige Verschiebung des vegetativen Gleichgewichts mit Überwiegen des Sympathikotonus zugrunde legt.

Gleichzeitig trat eine Eosinophilenkrise auf, mit den Höchstwerten zwischen dem 10. - 15. Tag, was Hildebrandt auf die Veränderung der vegetativhormonellen Lage zurückführt.

20 Minuten nach dem Bad trat auch jeweils in der Phase der gesteigerten Sympathikotonie eine ergotrope Reaktion, gemessen an den Hautleitwerten, ein.

Auch das Herzminutenvolumen stieg während der Kurreaktion an.

Eine Analyse der Regulationsvorgänge 5 Minuten nach Stufensteigen ergab bei 2 Patientinnen eine jeweils vor dem 4. und 5. Bad (entsprechend 10. und 12. Kurtag) vergrößerte Regelfläche. Vor dem 7. Bad hatte die Dämpfung wieder zugenommen. Dabei ging ein Abfall des Puls-Atemfrequenz-Quotienten in der Regel mit einer Stabilisierung der Regulation einher.

Die Mittelwerte der Puls-frequenzregelflächen von 6 Patienten, von denen 4 am 10. Tag eine Kurreaktion zeigten, ergaben einen fortschreitenden Abfall der Regelgüte mit markantem Minimum am 10. Tag; am 20. Tag erfolgte bei 4 der Versuchspersonen ein 2. Minimum, entsprechend der zweiten Kurreaktion. In der vierten Woche lag die Regelgüte über den Anfangswerten.

Die Labilität, gemessen als prozentualer Anteil der negativen Flächenwerte an der Gesamtregelfläche zeigte am 10. Tag und in geringeren Ausmaß am 20. Tag eine deutlich krisenhafte Labilität der Regulation. Insgesamt trat eine periodisch abschwellende Einschwingung auf einen mittleren Dämpfungsgrad auf.

Der Autor nimmt an, daß sich die Regelgüte auf eine ausgeglichene Mittellage des vegetativen Systems einschwingt, da ein optimaler Regeleffekt bei mittelgroßer Dämpfung erreicht wird und beide Extreme, Labilität und Stabilität der ergotrophen bzw. trophotrophen Reaktionslage zu entsprechen scheinen.

Eine echte Leistungssteigerung ist demnach erst nach Überwindung der gesteigerten Labilität zu erwarten. Der zweite Teil des Kurverlaufs ist also durch abschwellende Amplitude der vegetativen Gleichgewichtsschwankungen und durch die Kurkrise beim Einstellen eines neuen Gleichgewichts mit zunehmender Regelgüte gekennzeichnet.

Als Therapieerfolg wertet Hildebrandt die im Laufe der Bäderbehandlung deutlich kontinuierliche Abnahme erhöhter und das Gleichbleiben normaler Blutdruckwerte (statistisch gesichert n. Lürsch) sowie das Ansteigen schon geringfügig erniedrigter Blutdrucke.

Auch die diastolischen Werte verschiedener Ausgangsklassen konvergierten auf einem gemeinsamen Endwert zu.

Ebenso konvergierten Puls- und Atemfrequenzwerte von 110 Kurpatienten die vor jedem Bad oscillographisch gemessen wurden.

Der Variabilitätskoeffizient von Puls- und Atemfrequenz sowie Puls-Atem-Quotient fiel im Laufe der Kur für alle 3 Größen kontinuierlich ab, zeigte aber für alle am 10. Tag und in geringerem Maße am 20. Tag eine Zunahme der Streuung, so daß der Normalisierungsprozeß von den Gleichgewichtsschwankungen des vegetativen Systems abhängt, da nach Meinung des Autors

die beiden Streuungsgipfel Ausdruck der ergotropen Labilisierung sind.

Um den Zusammenhang zwischen Regulationsqualität und Zielwert der Normalisierung aufzuklären, verglich nun der Autor die Regelfläche von Puls- und Atemfrequenz in Abhängigkeit vom Ruhewert nach dosierter Belastung der einzelnen Personen und fand für beide Größen in der Nähe des jeweiligen Normbereichs eine im Durchschnitt verminderte Regelfläche, d.h. ein regulatorisches Optimum.

Da der Puls-Atemfrequenz-Quotient unabhängig von den beiden entsprechenden Frequenzlagen in Durchschnitt 4 beträgt, wertet der Autor die Normalisierung dieses Quotienten auch als Ausdruck gesteigerter koordinativer Leistung.

Daß dieser Wert 4 für die Koordination von Puls- und Atemfrequenz der Ziel- und damit Normalwert ist, beweist auch die Tatsache, daß im Laufe der vierwöchigen Kur sämtliche Ausgangswertklassen auf diesen Wert konvergierten.

Zusammenfassend sieht der Autor seine Therapie darin begründet, daß es durch die Kumulation der Reizfolge (auch klimatische und milieubedingte) am 10. Tag zu einer überwiegend ergotropen Auslenkung kommt und von hier aus zur Einstellung auf ein neues Gleichgewicht, wobei die trophotrophen, stabilisierenden Phasen mit den ergotrpen, labilisierenden abwechseln. Der Einschwingvorgang verläuft sehr gedämpft und ist wahrscheinlich von der Ausgangslage abhängig, da die zweite Kurreaktion nur zum Teil auftrat. Im Gegensatz zur Regulation durch Einzelreize verläuft die Kurregulation in langen Perioden von etwa 10 Tagen, die nach Ansicht Hildebrandts in trophischen Prozessen verankert ist, was die Dauerhaftigkeit der Kurerfolge verständlich machen würde.

Derselbe Autor unterscheidet zunächst zwischen kollektiven Rhythmen, deren Phasen im wesentlichen mit den aus der weiteren Natur bekannten übereinstimmen (z.B. Pulstagesrhythmus) und den individuellen, von Person zu Person unterschiedlichen Rhythmen (die Pulsfrequenz selbst). Zum Beispiel liegen die Umkehrpunkte der Rektaltemperatur und des Blutdrucks zu den gleichen Zeitpunkten wie die Größenzunahme eines Weizenkeimlings.

Der Autor legt daher der zeitlichen Ordnung einen biologischen Tag zugrunde, der von Wendepunkt zu Wendepunkt, also von 3 - 15 Uhr reicht.

Die Bedeutung der Balneotherapie liegt nun darin, ihre Methode an diese Phasen anzupassen und mit der individuellen Dynamik abzustimmen.

Hildebrandt berichtet zum Beispiel, daß Verordnung eines kühlen Bades von 32 °C bei derselben Person morgens um 9 Uhr Kältzittern hervorrief, das abends um 21 Uhr ausgeblieben war.

Auch stieg die periphere Hauttemperatur abends rasch wieder bis zur Ausgangslage an, während die Haut morgens kälter wurde.

Ebenso erfuhr die Rektaltemperatur morgens eine starke Auslenkung, die abends praktisch nicht zu beobachten war.

Hildebrandt legt diesen Vorgängen ein tagesrhythmisches Verhalten der Wärmeregulation zugrunde, mit einer Aufheizung des Körpers von 3 - 15 Uhr und einer Abkühlung von 15 - 3 Uhr. Daher geben dieperipheren Hautpartien nachmittags bei hohen Temperaturen mehr Wärme ab als vormittags, wenn der Körper Wärme einspart.

In diesen Tagesrhythmus eingepaßt ist auch die Schwitzbereitschaft auf 3stündlich verabreichten, schweißtreibenden Tee. So konnte auf der Stirnhaut eine maximale Schweißproduktion nachmittags ausgelöst werden, wohingegen dies am Vormittag kaum gelang.

Der tagesrhythmische Verlauf der Wärmeregulation sah nun folgendermaßen aus:
Um 9 Uhr stiegen Stirnhaut- und Rektaltemperatur an, die Vasomotorik der Hautgefäße neigte zu Vasokonstriktion und selbst nach Teezufuhr fiel die Hauttemperatur ab. Schweißdrüsentätigkeit trat keine auf.
Ganz anders verhielten sich die Größen um 21 Uhr: Die Rektaltemperatur sank, die Hautgefäße zeigten nur geringe Reaktion, dagegen kam es zu einem profusen Schweißausbruch mit Abkühlung der Stirnhaut.
Da der Organismus die jeweilige tagesrhythmische Tendenz zu fördern versucht, reagiert er morgens mehr auf Kältereize, die zur Aufheizung zwingen, nachmittags mehr auf Wärmereize die Wärmeabgabe provozieren.
Zudem muß also die physikalische Therapie mehrere Funktionen zusammen sehen, denn wenn nachmittägliche Schwitzkuren durch die zu dieser Zeit verstärkte Hydrämie (zit. n. Menzel) günstig zu sein scheinen, so läßt doch die nachmittägliche Erschlaffung des peripheren Gefäßtonus und die damit verbundene Kollapsgefahr davon abraten.
Nun dient die Balneotherapie vorwiegend der Wiederherstellung einer normalen Rhythmik.
Hildebrandt geht nun zunächst davon aus, daß die Rhythmik nicht durch äußere Reize hervorgerufen wird, sondern sich selbst anhand ihrer Reizempfindlichkeit und ihres Reaktionsvermögens steuert, das dann zu synchronen Schwankungen führt, wie sie z.B. zwischen Körpertemperatur und Lufttemperatur auftritt. Die Wärmeempfindlichkeit sinkt hier vormittags, wenn es warm wird und die Kältereizempfänglichkeit nimmt während des nachmittäglichen Temperaturabfalls ab.
Reagibilität und rhythmische Spontaneität verhalten sich dabei offenbar genau entgegengesetzt, wobei die Reagibilität den kollektiven Schwankungen unterworfen ist und der rhythmischen Dynamik entgegenwirkt.

Bei der Therapie muß nun auch der individuelle Zustand der rhythmischen Ordnung berücksichtigt werden, der sich im Laufe eines Regelvorgangs bewerten läßt.

So ist der Regeleffekt optimal bei mittlerer Dämpfung, denn zu große Dämpfung hat einen zu trägen Einregulierungsvorgang zur Folge, während sich bei zu geringer Dämpfung die rhythmische Spontaneität durchsetzt und die Einschwingung periodisch erfolgt.

Dies bedeutet eine Bewertung der individuellen Grössen, die aber nur aus der Betrachtung des Zusammenwirkens der verschiedenen Rhythmen, also der regulativen Leistung, erfolgen kann.

Als gut brauchbares Maß hierfür, zieht Hildebrandt den bereits genannten Puls-Atemfrequenz-Quotienten heran, der bei starker Dämpfung etwa 3 beträgt und recht stabil ist, dagegen bei einem Wert von 13 sehr labil. Dazwischen liegt ein Mittelwert mit optimalem Regeleffekt.

Niedrige Werte bedeuten also Stabilität bis hin zur Erstarrung der zeitgestaltlischen Dynamik, hohe dagegen vermehrte Labilität.

Der Normalwert beträgt 4 und stellt einen konstitutionellen, reproduzierbaren Wert dar.

Abweichungen von der Norm kommen in der Regel immer nur nach einer Seite vor und stellen sich nachts meist wieder auf den Normalwert ein, wie 3tägige und 2stündliche Untersuchungen zeigten.

Dieses Verhalten ist für labile und funktionelle Störungen typisch. Daneben gibt es aber auch noch fixierte Veränderungen, die sich nie normalisieren.

Auch konnte der Autor beweisen, daß diese rhythmische Funktionsordnung von Puls und Atmung nur einen Ausschnitt aus einem größeren Ganzen darstellt, denn auch die T-Zacken-Höhe im EKG schwankt mit dem Puls-Atemfrequenz-Quotient.

Die Betrachtung eines Patientengutes von 559 Personen, ergab nun, daß nach der Bäderkur mehr Personen mit normalem Quotienten zu finden waren, wobei von den labilen Probanden ein größerer Prozentsatz normale Werte erreichte als von denen mit erniedrigtem Puls-Atemfrequenz-Quotienten. Die individuelle Ausgangssituation hat also eine Auswirkung auf die Kurwirkung.

Regelmäßige Untersuchung zur gleichen Zeit vor dem Bad ergab, daß sich die Patienten mit erniedrigtem Puls-Atemfrequenz-Quoienten weitgehend therapieresistent verhielten, sich durch das CO_2-Bad erfrischt fühlten und auf Intensivierung drängten.

Bei den Personen mit erhöhtem Quoienten erfolgte in der Mehrzahl anfangs ein steiler Anstieg des Quoienten, häufig schon nach dem ersten Bad. Die Patienten reagierten mit Abgeschlagenheit und Schlaflosigkeit. Anschließend fiel der Quoient ab und die Kurreaktion war nur noch gering, zum Teil konnte noch während der Kur ein Normalwert von 4 erreicht werden.

Bei nur gering erhöhtem Quoienten kann die Normalisierung auch kontinuierlich ohne Badereaktion erfolgen.

Wichtig ist nun, daß durch ein einzelnes Bad sowohl bei stabilen als auch bei labilen Personen eine Stabilität erreicht werden konnte.

Mit einer Folge von Badereizen aber erreicht man nicht häufig eine summierung des stabilisiertenden Effekts sondern eben vorübergehend eine kritische Labilisierung (Badereaktion) mit Überhandnehmen periodischer Erscheinungen bei der Regulationsprüfung.

Während der Badereaktion findet man zudem auch Zeichen einer Nebennierenrindenerschöpfung. (zit. n. Hiller)

Interessant ist für den Autor, daß man mit einem Reiz 2 völlig entgegengesetzte Prozesse in Gang bringen kann, also kein Kausalzusammenhang zwischen Reiz und Effekt besteht. Die Normalisierung wird nur angestossen, entwickelt sich aber nach ihren eigenen Gesetzen. Die Entwicklung dieser Normalisierung wiederum kann man an der Dauerhaftigkeit der Ergebnisse erkennen.

Im Gegensatz hierzu konnten Medikamente (z.B. 3 mal 2 Luminaltabletten) die nur kurzfristig eine Senkung des Quotienten hervorrufen. Hier bestand ein kausaler Zusammenhang, aber die Reizbarkeit des Organismus wurde umgangen und keine Entwicklung eingeleitet: im Gegenteil, es bestand die Gefahr, die vitale Spontaneität zu erdrücken.

Eine katamnestische Befragung der Hausärzte, 3 Monate nach Kurabschluß, ergab, daß der größte Prozentsatz (42 %) an schlechten Kurerfolgen unter den Patienten mit unbeeinflußt niedrigem Puls-Atemfrequenz-Quotient zu finden war. Wesentlich bessere Kuraussichten hatten die Patienten mit anfangs niedrigem Quotienten, der sich im Kurverlauf normalisierte.

Von den Probanden mit zu Beginn erhöhten Werten, schnitten die mit sich normalisierenden Quotienten am besten ab.

Auch für Personen mit gleichbleibend normalen Werten war der Erfolg gut.

Dazu stellte Hildebrandt bei einer 29jährigen Patientin, deren Puls-Atemfrequenz-Quotienten er über mehrere Wochen während einer Bäderkur beobachtete, fest, daß sich die vor Bäderbeginn 2gipflige Kurve (mit großem Gipfel gegen 10 Uhr und kleinerem gegen 20 Uhr) ab Kurbeginn sowohl an Badetagen, als auch an badefreien Tagen zu einer mehr symmetrisch, eingipfliger Kurve verformte.

Nach Hildebrandt ist nun zu erwarten, daß es auch bei anderen Körperfunktionen zu einer Umstellung kommt, was in der Beurteilung des Behandlungsverlaufes zu berücksichtigen ist.

So kommt es unter willkürlicher Atemfrequenzänderung bei erniedrigtem Puls-Atemfrequenz-Quotient zu einem trägen, bei erhöhtem zu einem raschen Pulsabfall. Der Quotient deutet also im niedrigen Bereich auf eine regulatorische Starre, im erhöhten Bereich auf eine vegetative Labilität hin.

So neigten zum Beispiel auch Patienten mit hohem Quotienten mehr zu Allgemeinreaktionen als Probanden mit zu niedrigen Werten.

Aus einer Untersuchungsreihe während einer Bäderkur stellte der Autor nun folgende Befunde zusammen:

1. Senkung des Puls-Atemfrequenz-Quotienten bereits unmittelbar nach einem CO_2-Bad
2. Verschwinden der vorher bestandenen Labilitätszacke mit Absinken des Quotienten 20 Minuten nach dem Bad
3. Tagelang anhaltenden Labilität im Gefolge mehrer Bäder
   a) Puls-Atemfrequenzsteigerung
   b) Labilitätszacke im Pulsverlauf nach Belastung
4. Gesamtbild des bei 42 regelmäßig kontrollierten Personen und jeweils zur gleichen Tageszeit gemessenen Puls-Atemfrequenz-Quotienten:

Am Ende der Kur besaßen 50 % der Probanden einen normalen Quotienten gegenüber vorher 33,3 %.

Dabei entfielen auf die Gruppe mit vorher erhöhtem Quotienten 42,8 %. In der Gruppe mit erniedrigtem Quotienten kam es dagegen nur zu einem Austausch der Grenzfälle.

Erhöhte Werte wiesen anschließend 23,8 % auf gegenüber vorher 42,8 % erniedrigte Werte 26,2 % gegenüber vorher 23,8 %.

Der Ruhewert gibt also Aufschluß über das Verhalten nach Belastung, so daß sich Schlüsse auf den vegetativen Grundzustand der betreffenden Person ziehen lassen. Durch Badekuren aber läßt sich dieser mit dem Puls-Atemfrequenz-Quotienten ändern.

Lampert (54) untersuchte nun die Massagewirkung zu verschiedenen Zeitpunkten und fand heraus, daß sie nach Ruhe weit besser vertragen wurde als nach Anstrengung.

Nach seinen Berichten vertragen auch Neurastheniker die Massage nachmittags nach der Arbeit ziemlich schlecht und eine MS-Patientin konnte nach Massage vormittags bis 13 Uhr gut laufen, bei Massage am Nachmittag dagegen nur sehr schlecht.

Auch wird die Überwärmungstemperatur von 42°C für bestimmte Krankheiten im allgemeinen morgens um 6 Uhr besser vertragen werden als mittags, wo die Patienten oft stark erregt wurden und nachmittags sogar Narkotika benötigten.

Ebenso beschreibt Lampert Unterschiede hinsichtlich der Reaktion auf Medikamente: Während 0,5 mg Strophantin von einer empfindlichen Person morgens gut vertragen wurden, reagierte derselbe Proband nachmittags bereits auf eine Menge von 0,25 mg desselben Medikaments mit Brechreiz, Appetitlosigkeit und Benommenheit.

Auch konnte der Autor den Zustand eines 72jährigen Arthritis-deformans-Patienten mit zwei Überwärmungsbädern erheblich verbessern; ihm folgte aber nach dem 3. Bad wieder eine Verschlechterung mit Anstieg der BKS und Gelenkbeschwerden. Da die Behandlung völlig gleich war und sich auch die metereologische Situation nicht geändert hatte, nimmt Lampert an, daß dieses Verhalten auf das unterschiedliche Intervall zwischen den Bädern zurückzuführen ist.

Dazu berichtet der Autor, daß er während einer Fleckfieberepidemie im Oktober bis Dezember 1941 in Rußland bei 117 Kranken durch systematische, tägliche Verordnung von Überwärmungsbädern die Sterblichkeit von 25,4 % auf 0,0 % herabdrücken konnte.

Ein Vergleich von 459 Patienten ergab eine Sterblichkeitsquote von 13,8 % auf der Nichtbäder-Abteilung gegenüber 6,7 % auf der Bäderabteilung. Allerdings konnte dieser Erfolg, nach den Angaben Lamperts erst nach 24stündlicher Verordnung verzeichnet werden.

Lampert fordert nun für eine erfolgreiche Behandlung:

1. Setzung eines starken Reizes vormittags, da die größte Reizempfindlichkeit des Organismus am Nachmittag vorliegt.
2. Starke Reize erfordern 24stündige Intervalle, geringere nur 4 - 5stündige, wie die Behandlung eines Kniegelenksergusses eines Schiffarztes durch 4 - 5stündliche Massage zeigte.

Menzel (65, 66, 69) befaßte sich mit dem therapeutischen Problem, das mit der Kenntnis rhythmischer Vorgänge im Körper auftritt.

Formal handelt es sich nach Menzel bei den biologischen Rhythmen um Kippschwingungen, die charakterisiert sind durch das plötzliche Auftreten von Sprüngen, eine leichte Anpassung an, von außen einwirkende Schwingungen und eine Überspringung der Frequenz auf andere harmonische Frequenzen.
(z.B. auf die Hälfte der beeinflussenden Frequenz)

Des weiteren ist für die biologischen Rhythmen auch charakteristisch, daß sie sich nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ unterscheiden (z.B. Systole-Diastole)

Zudem bestehen Rhythmen ganz verschiedener Frequenz nebeneinander: Sekunden- (EEG,EKG) Minuten-(Blutdruck) Stunden-(glatte Muskulatur, Darm, Uterus, Atmung)

Tag- und Nacht- sowie 28tägige und jahreszeitliche Rhythmen nebeneinander.

Beeinflußt wird der Rhythmus auf unterschiedlichste Art und Weise:

So wirkt sich das Lebensalter auf Pulsfrequenz und Atemgröße aus, Körpergröße, Herz- und Körpergewicht bestimmen die Herzfrequenz, die körperliche Konstitution beeinflußt Blutzuckerkurve und Insulinempfindlichkeit (größere Schwankungen bei Leptosomen) und die Lichtstärke hat abhängige Aktionsströme im N. opticus zur Folge für die vegetative Tonuslage ist von Bedeutung Herzschlagfolge und Atemrhythmus und (zit. n. Jores) besitzen auch die endokrinen Drüsen mit ihren teilweisen Gegenspielern Adrenalin-Melanophorenhormon einen nicht geringen Einfluß. Außerdem führte eine Halsmarkdurchtrennung und Blokkade des retikulo-endothelialen Systems beim Kaninchen und Hund zu einer Aufhebung des tagesrhythmischen Bluteisenspiegels.

Da Kippschwingungen sich nun leicht unter Vervielfältigung bzw. ganzzahliger Unterteilung exogen einwirkender Schwingungen an diese anpassen, geht Menzel von einer endogenen Eigenschwingung aus und sieht eine entsprechende Anpassung in den 24-12-8-6-Stunden Perioden.

Eine veränderte Tagesrhythmik als Ausdruck einer Regulationssicherung konnte der Autor bei verschiedenen Krankheiten feststellen.

So fand er zum einen hyperkymatische Änderungen der Periodizität, wie z.B. bei vemittierendem Fieber ohne Kausalen Zusammenhang mit dem Einbrechen von Bakterien, zu anderen eine hypokymatische Kurve der Harnausscheidung bei einer an Hepatitis epidemica erkrankten Person.

Nach Abklingen der Krankheit fand sich eine hyperkymatische Kurve mit starken Schwingungen und einer Verteilung der Minima auf die Nacht (70 ccm) und der Maxima auf den Tag (500 ccm).

Auch sind die rhythmischen Schwankungen bei kranken meist stärker ausgeprägt; so z.B. die Vitalkapazitätsänderungen bei Asthmatikern, deren Anfälle bezeichnenderweise nachts gehäuft auftreten, was auch für die Therapie von Bedeutung sein dürfte.

Daneben erwähnt der Autor die Zunahme der Amplitude der Blutzuckerkurve mit der Schwere des Diabets mellitus, die erhöhte Tag-Nacht-Schwankung der Reticulocytenzahl im Blut bei hämolytischem Ikterus (zit. n. Goldeck), das Fehlen des steilen morgendlichen (6.30 - 8.00 Uhr) Abfalls der Eosinophilenzahl bei Nebennierenrindeninsuffizienz, (zit. n. Halberg) und die verstärkten Schwankungen des Bluteisenspiegels bei parenchymatösen Ikterus (zit. n. Hemmder). Bemerkenswert sind auch die vergrößerten Unterschiede der Blutdruckwerte (bis zu 100 mmHg bei labilen Hypertonikern)

Auch sind statistisch außerhalb der 3 Sigma-Grenze die 24stündigen Blutdruckschwankungen bei 88 Hypertonikern während Bettruhe gesichert. Sie sind besonders ausgeprägt bei maligner Hypertonie, und um so stärker je höher die Tageswerte und je älter der Mensch.

Dazu wurden auch einzelne Beispiele einer Aufgehobenen Tagesrhythmik beobachtet. (Darmsekretion bei Ulkuspatienten, Aufhebung der nächtlichen Harneinschränkung bei Ulkuskranken (zit. n. Thies, Jores).

Da ein System, dem die Frequenz von außen aufgezwungen wird, mit einer, zunehmender Frequenz abnehmender Amplitude antwortet, ist verständlich, daß

die Tag-Nacht-Rhythmik als erzwungene Schwingung häufig mit einer Amplitudenabnahme reagiert. Auch erklärt sich dadurch die oft pathognomische Frequenzerhöhung mit Amplitudenverkleinerung bei den häufig mit Vergrößerung der Frequenz einhergehenden Schwäche- und Krankheitszuständen.
(Tachykardie, Tachypnoe, Darmperistaltik, Polymenorrhoe, EEG).

So fanden Menzel, Blume und Lua bei 50 unter den üblichen Bedingungen gewonnene Tageskurven der Harnstoffausscheidung eine, mit dem Grad der Niereninsuffizienz, zunehmende Amplitudenverleinerung bei gleichzeitiger Frequenzerhöhung.

Ebenso verschwanden oder änderten sich die Zeitpunkte der Extremwerte. Für die Klinik zog Menzel daraus den Schluß, daß Erkrankung zu einer Frequenzsteigerung mit kleinerm Effekt der Einzelschwankung führt. Zuletzt erwähnt Menzel noch mit der Krankheit neu auftretende Rhythmen, wie 2 - 5tägige Blutzuckerschwankungen bei Diabetikern (zit. n. Möllerström) oder die mit periodischen Fieberschüben einhergehenden Krankheiten, bei denen eine Beteiligung des Knochenmarks und des endothelialen Systems beobachtet wurde (zit. n. Ask-Upmark), weshalb Mering eine rhythmische Abwehrreaktion des Organiermus annimmt, wobei die Rhythmik insgesamt aber die Resultante einer Gleichgewichts von Wirt und Keim darstellt.

Neben den genannten Frequenzänderungen traten aber auch Phasenverschiebungen auf.

So konnte Menzel bei 200 nichtfiebernden Leber- und Nierenkranken sowie gesunden Personen nach Periodenanalyse der in 2 - 3stündlichen gewonnenen Temperaturkurven Periodendauern bis zu 35 Stunden verifizieren, wobei die 24stündige Rhythmik am häufigsten vertreten war, gefolgt von einer 16 - und 12stündigen.

Die Maxima der 24 Stunde-Periode lagen zwischen 16 - 17 Uhr, die der 16stündigen besonders um 20 - 21 Uhr und die der 12stündigen wiesen zwei Maxima am Vormittag und am späten Abend auf. Dabei wurden die Amplituden mit zunehmender Periodenlänge grösser. (statistisch gesichert)

Alle Perioden nun, die in ihrer Phase außerhalb der Regel lagen konnten schweren Leber- und Nierenerkrankungen zugeschrieben werden, so daß man von der Phasenverschiebung auf einen schlechten Zustand schließen kann. Dazu traten in 44 von 55 Fällen 16-stündige und kürzere Perioden bei Gewichtsabnahme in den Vordergrund, und zwar umso mehr, je größer der Gewichtsverlust am Vortag war.

Nun sind auch die Schwankungsbreiten für die verschiedenen Funktionen unterschiedlich.

Starke Schwankungen traten vor allem bei erhöhter Mittellage und auch nachts auf; im letzteren Fall ist dann die Hypophysär-diencephale Regelgüte vermindert. (zit. n. Pierach)

Geringe Schwankungen sind vor allem charakteristisch für spastische Beschwerden des Abdomens, Fettsucht und hypothyreotische Zustände, große Schwankungen für allgemein vasomotorisch-pektangiöse Beschwerdebilder sowie periphere Durchblutungsstörungen. (zit. n. Göbel u. Fischer) Andererseits kamen aber auch übernormale Temperaturschwankungen bei Ulkuspatienten (zit. n. Hegglin) mit häufig nächtlicher Dauersekretion (zit. n. Hegglin H) vor und eine vegetative Starre bei Hyperthyreose.

Von zentraler Bedeutung für all diese Rhythmen scheinen nach Menzel die Schwankungen der innersekretorischen Drüsen zu sein, wie das Absinken des Adrenalingehalts im Blut in der Nacht, oder die Pigmenthormonschwankungen der Hypophyse in Abhängigkeit vom Licht-Dunkel-Wechsel, wie sie Jores bei Kaninchen entdeckte.

Intraventrikuläre Pigmenthormoninjektion führte hier zu denselben Veränderungen, wie sie nachts auftreten: Temperaturanstieg um 1°C, Blutzuckeranstieg und Leukozytenabfall.

Bedeutung für die Pathologie haben diese Erkenntnisse hauptsächlich hinsichtlich der Therapie des Diabetes mellitus erlangt.

Zunächst fällt der parallele Verlauf der Blutzuckerkurve (Anstieg am Morgen mit abnehmendem Glykogengehalt der Leber und Abfall am Nachmittag mit Beginn der Glykogenspeicherung) mit der des Blutdrucks auf, was auf ein gleichsinniges Verhalten des Adreanalinspiegels schließen läßt.

Daher ist auch verständlich, daß 30g Glukose nachmittags nur zu einem geringen Anstieg des Blutzukkers führte, während der Blutzuckergehalt in den frühen Morgenstunden, wenn Glykogen aus der Leber auswandert, erheblich war (zit. n. Hopmann)

Nun unterliegt die Blutzuckerkurve ausgeprägteren Schwankungen bei Diabetikern, wie Versuche an 31 hungernden jungen Diabetikern erwiesen (zit. n. Hatlehohl). Er fand bei 24 dieser Personen ein Absinken der Zuckerausscheidung im Harn bis nach Mitternacht, und anschließend einen Anstieg am Morgen, lange vor dem Frühstück. Unter den restlichen 7 Probanden fanden sich 6 Personen mit leichterem Krankheitsbild.

Diese Kurven traten auch bei 2 Personen während Nachtarbeit und nächtlicher Mahlzeit sowie Tagesschlaf auf.

In mittelschweren und schweren Fällen sanken die Blutzuckerwerte von einem Gipfel am frühen Morgen auf ein Minimum zwischen 16 - 4 Uhr (meist 20 - 22 Uhr), was am deutlichsten im Hungerzustand und nach Insulingabe zu sehen war. (zit. n. Vesa nach 116 24stündigen Harnausscheidungsversuche an 40 Diabetikern)

Auch nach Möllerström fanden sich bei Diabetikern sehr unterschiedliche Harnzuckermengen trotz konstanter Kost.

Das Ausscheidungsmaximum und die spontane Blutzukkersenkung traten hier zur Mittagszeit auf. Oft war eine herabgesetzte Empfindlichkeit der Blutzuckerkurve gegenüber Nahrungszufuhr zwischen 11 - 14 Uhr zu bemerken.

Da nun bei schwerem Diabetes die Glykogenspeicherung in der Leber aufgehoben ist, in keiner Weise aber die Rhythmik der Blutzuckerkurve, nimmt Menzel an, daß die Leberrhythmik zwar nicht den Ursprung der Tagesrhythmik darstellt, aber doch ein sehr wesentliches Glied innerhalb der sehr großen Anzahl rhythmischer Körperfunktionen, die wahrscheinlich zentral, von der Mittelhirn-Hypophysen-Gegend gesteuert werden. Diese Rhythmik läuft aber auch dann ab, wenn ein einzelnes Organ nicht mehr daran teilhaben kann. Klinisch ebenso bedeutsam ist nun auch der tagesrhythmisch schwankende Blutketonspiegel mit entsprechender Azetonkörperausscheidung, da die Blutazidose ein wesentlicher Maßstab für das Wohlbefinden des Patienten darstellt. Bei Diabetikern besteht nun eine Morgenketonämie (zit. n. Krainich und müller)

Dabei geht häufig ein hoher Blutketongehalt mit niedrigen Blutzuckerwerten einher und umgekehrt, was einen Mangel an, für die Verbrennung zur Verfügung stehenden, Kohlehydraten vermuten läßt.

Praktische Konsequenzen ergeben sich daraus insofern, als zunächst eine 2-3stündliche Tagesblut- und Urinzuckerkurve aufzustellen ist, der bei großen Unterschieden an verschiedenen Tagen und bei konstanter Kost eine Summenkurve von vielen Tagen hinzuzufügen ist. (zit. n. Möllerström) Dementsprechend soll nun das Insulin nach der Kohlehydratmenge gegeben

werden, wobei auf die Neigung zu spontaner Blutzuckersenkung nach Mittag und um Mitternacht sowie zu Tageshöchstwerten in den frühen Morgenstunden zu achten ist. Insbesondere sollte der morgendliche Gipfel vermieden werden, was durch Gabe von Dauerinsulin am Abend zu erreichen ist.

Der morgens hohe Ketonspiegel kann oft durch abendliche Zulage von Kohlehydraten beseitigt werden.

Überhaupt sollte Insulin unabhängig von der Nahrung gegeben werden, da der endogene Rhythmus den Einfluß der Mahlzeiten völlig überdecken kann.

Interessant ist daneben auch noch das häufige Zusammenfallen von Ulkuserkrankung und Nykturie (zit. n. Jores)

Nykturie tritt auch bei Hypophysen-Mittelhirnstörungen auf (zit. n. Hoechs und Jores) und ist ein charakteristisches Frühsymptom der Leberinsuffiziens (zit. n. Gilbert und Lereboullet)

Entsprechend fanden sich auch Änderungen verschiedener rhythmischer Funktionen bei Leberstörungen. So waren bei 2 Fällen von hochgradigen Leberstörungen mit Herzinsuffizienz und in einem Fall von Stauungscirrhose die Harnmengen-Urobilin- und Harnsotffkurven weitgehend eingeebnet (zit. n. Hauff). Bei 2 Patienten mit Lebercirrhose und Hypertrophie sanken Harnmenge, Urobilin- und Harnstoffgehalt in der zweiten Nachthälfte ab, in einem Fall trat sogar ein 2 Uhr-Gipfel für Harnstoff- und Urobilinausscheidung auf.

Bei einem Patienten mit myeloischer Leukämie (Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen) fand sich in 3 Kurven ein 2. Gipfel in der zweiten Nachthälfte.

Schließlich war der Leberrhythmus bei 51 Männern mit Echinokokkus, völligem Gallengangsverschluß und rissiger Leber, vollkommen aufgehoben.

Menzel zieht heraus für die Therapie verschiedene Konsequenzen.

Zunächst rät er abend nie Cholagoga zu geben, da

hier die Galleproduktion minimal ist, im Gegensatz dazu aber Insulin und Traubenzucker gerade am Abend, weil hier die Glykogenbildung gefördert wird.

Schwierigkeiten für die Klinik ergeben sich nun aber daruas, daß die Rhythmen nicht konstant gleich verlaufen und damit für jede Funktion eine große angelegte Untersuchung notwendig wird.

Dazu darf aus parallelen Kurvenverläufen nicht zu rasch auf einen kausalen Zusammenhang geschlossen werden.

Ganz allgemein erfordern diese Erkenntnisse eine sowohl frequenz- als auch phasengerechte Therapie. So sollte zum Beispiel Strophantin abends im vagotonischen Milieu gegeben werden (zit. n. Kirsch). Außerdem erfolgt nachts auf Adrenalin und Veritol ein verminderter Puls- und Blutdruckanstieg (zit. n. Heilig u. Hoff, Menzel, Becker)

Zudem vertragen Neurastheniker Massage nachmittags nach der Arbeit schlecht während Massage am paralytischen Bein einer Multiple-Sklerose-Patientin am Morgen sogar Laufen ermöglichte; nicht hingegen bei Massage am Nachmittag. (zit. n. Lampert)

Belladonnapräparate hemmen abends bei Ulkuspatienten die Säureproduktion. Cholagoga sollten tags, zur Zeit der vermehrten Gallesekretion gegeben werden.

Eine schwache Adrenalinwirkung ist zur Zeit der Blutzuckermaxima, eine starke zur Zeit der Minima zu erwarten (zit. n. Holmgren)

Das Insulin verhält sich antagonistisch dazu, mit maximaler Wirkung nachts und am Vormittag, zu Beginn der assimilatorischen und am Ende der dissimilatorischen Phase.

Außerdem bewirkte z.B. ein abends verabreichtes Gemisch aus Monosacchariden, Alkohol und Aminosäuren (Gremels Energeticum) bei einer 33jährigen Basedow-Kranken nach 3 1/2 Monaten Gewichtsanstieg um 44 % und Verschwinden subjektiver Beschwerden.

Selbst Penicillin hält, abends gegeben, 12 Stunden

länger an (zit. n. Sprener, Gochell W.) und Atropin steigert die Vitalkapazität vor allem nachts.

Aus Untersuchungen Menzels an 21 Versuchspersonen, darunter die Hälfte Asthmatiker, ließ sich ersehen, daß 1mg Atropin abends gegeben, in 5 Fällen nur einen geringen Einfluß zeigte (davon 3 Asthmatiker) bei zweien die Vitalkapazität etwas steigerte. Ephedrin hatte keine Wirkung, aber Veriazol (30 Tropfen) verhinderte in 9 Fällen die sonst übliche Vitalkapazitätssenkung von 9,5 % bis zu 3,5 %.

Dagegen trat nach Taumasthmangabe (Theophyllin-Amidopyrin-Ephedrin. Extr. Belladonnae, Coffein und Acidagarcin-Kombination) in 9 von 11 Fällen eine deutlich geringe Vitalkapazitätssenkung ein, in 8 Fällen sogar eine Steigerung gegenüber den Vorversuchen. Während vorher der durchschnittliche Abfall bei diesen 11 Personen in der Nacht 3,2 % betrug, war die Vitalkapazität mit Taumasthman um 5,5 % größer. 4 von diesen Probanden waren Asthmatiker, wobei bei einem mit 30 % Zunahme gegenüber einer Abnahme der Vitalkapazität um 12 % im Vorversuch die größte Wirkung zu verzeichnen war.

Schließlich diskutiert Waldow (84) auch die Anwendung von Arzneimitteln bei unphysiologischer Belastung des Organismus.

Er zitiert zunächst auch Menzels Versuch mit der Gabe des Versuchspräparates Peripherin 704 Ad_1 (0,04 Theophyllin mit Ephedrin 0,0316 und Diaethanolamin 0,03) um 20 Uhr und um 1 Uhr.

Ähnlich wirkt Effortil (1(30xyphenyl)-10xy-2aethyl-amino-aethanhydrochlorid-Verbindung) mit einer Blutdrucksteigerung des systolischen aber nicht des diastolischen Druck, was zu einer Amplitudenvergrößerung und verbesserter Leistung führt. Dazu wird eine positiv inotrope Leistung am Herzen mit einer Steigerung des Herzminutenvolumens aber ohne wesentliche Frequenzsteigerung erreicht, und schließlich senkt Effor-

til den peripheren Widerstand was eine periphere Mehrdurchblutung unter Vermeidung einer schädigenden Herzüberlastung zur Folge hat. Die Wirkungsdauer beträgt 3 - 4 Stunden.

Interessant ist, daß hierdurch nicht nur eine Phasenverschiebung sondern auch ein ganz neues Bild der Lebenskurve entsteht.

Coffein nun führt zu einer zentral ausgelösten Erregung der Eingeweidegefäße, einer Erweiterung der Hirngefäße und über Stimmulation der Großhirnrinde zu einer Steigerung der Konzentrationsfähigkeit. Außerdem kommt es zu einer Verlangsamung des Herzrhythmus (Wirkung auf Vaguszentrum) mit Systolendauerverlängerung auf Kosten der Diastolendauer und damit verbundener Schlagvolumenabnahme, sowie anschließender Frequenzsteigerung infolge Reizbildungsförderung nach vagaler Bradykardie. Zusätzlich werden die Koronargefäße erweitert und der Muskelruhetonus erhöht.

Theobromin und Theophyllin erweitern die peripheren Gefäße und eignen sich besonders für die Umstellung von der Spät- oder Nachtschicht auf die Frühschicht.

Die Medikamente aus der Adrenalinreihe führen auch zu einer Muskelmehrdurchblutung, Steigerung des Herzminutenvolumens und der Herzfrequenz sowie der Coronardurchblutung, des Stoffwechselumsatzes und der Erregbarkeit des Atemzentrums.

Die sogenannten "Überephedrine" aber bergen die Gefahr einer zu großen Adrenalinfreisetzung und bei ständigem Gebrauch der Erschöpfung der Notfallreserven in sich, was sich in einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit manifestieren kann.

Interessant ist auch das Aktivanad, mit dem Hämatoporphyrin Nencki, das in seinem Bau dem lebenswichtigen Porhyrinen vom TyIII entspricht, eine besondere Affinität zur Hypophyse aufweist (zit. n. R. Fikentscher) und eine vermehrte Melanophorenhormonausschüttung aus der Hypophyse bewirkt. (zit. n. Hinsberg und Rodewald)

Zuletzt diskutiert der Autor noch die Anwendung von Vitamin B_1 als Nervenaktionssubstanz, da bei Erregung cholinerger Nerven an der Stelle der Erregungswelle mit dem Acetylcholin auch Vitamin B_1 frei wird und mit diesem wieder verschwindet.

Es bleibt nun allerdings die Frage offen, wie sich die Änderung eines Funktionsablaufes auf die anderen auswirkt.

Für die Arbeitszeitgestaltung ist nun wesentlich, daß zunächst den individuellen Variationen der Arbeitskurve Rechnung getragen wird. Sonderregelungen für Frauen sind aber nicht begründet (zit. n. Lehmann) da kein zwischengeschlechtlicher Unterschied der Kurven bekannt ist. Langfristige Nachtarbeit wird besser vertragen als rascher Schichtwechsel, wie bei Krankenschwestern festgestellt werden konnte.

Hohe Konzentration ist belastender als mechanische Arbeit und wirkt sich auf das Vegetativum aus.

Eine besondere Belastung stellen die letzten Stunden der Spätschicht dar, da der Blutdruck vor und nach 22 - 24 Uhr steiler abfällt als dazwischen. Eine geringe Arbeitszeitveränderung (bis 24 Uhr) könnte sich günstig auswirken.

Vor allem aber sind Übermüdungen durch Überstunden zu vermeiden.

Nach 9 Stunden Arbeit nehmen die Ermüdungszeichen wesentlich stärker zu als im Verlauf der vorausgegangenen 8 Stunden (zit. n. Lehmenn und Graf)

Die Arbeitspausen sollten eine Mindestlänge haben und zum Zeitpunkt des Leistungstiefs häufiger eingeschaltet werden.

Das Arbeitstempo, besonders an den Fließbändern sollte dem Lebensrhythmus angepaßt werden und die Pausen sollten auch in die Lohnkalkulation einbezogen werden.

Nachts sollten auch die leichteren Arbeiten verrichtet werden und nur bei besonders verantwortlichen Aufgaben ist die Einnahme eines Sympathikometikums zu empfehlen.

Außerdem setzt sich der Autor für einen 3wöchigen Schichtwechsel ein und fordert die Gewährleistung einer ruhigen Wohnung für den Arbeiter. Schließlich ist vor allem eine sehr sorgfältige Auslese der Nachtarbeiter angezeigt, die insbesondere vegetativ schwache Personen wie Ulkuspatienten, Hypotoniker usw. ausschließt.

Monnier (70) endeckte in verschiedenen Tierversuchen zwei diffuse, antagonistische thalamo-corticale Projektionssysteme, die für den Wach-Schlaf-Rhythmus verantwortlich zu sein scheinen.

Zunächst erfolgt die Aktivierung der Großhirnrinde auf 2 verschiedenen Projektionsbahnen:

1. über die spezifischen, oligosynaptischen, afferenten Sinnensysteme (über Lemniscus medialis, spezifische Thalamuskerne und Capsula interna)
2. über unspezifische, polysynaptische diffus Projektionsbahnen aus der Formatio reticularis von Medulla, Pons, Mittelhirn und Thalamus medianus anterior.

Erstere besitzen eine kurze Latenzzeit, letztere eine lange.

Durch gleichzeitige Erregung der absteigenden, reticulären Systeme, wird die, für den Wachzustand typische, ergotrope Reaktionslage geschaffen.

Eine differenzierte Aktivierung dieses Systems erfolgt durch den Cortex und das Milieu intèrieure. (CO_2, Adrenalin, Glomus-Caroticum-Reiz, z.T. auch Acetylcholin)

Weiterhin kann eine ergotrope Reaktionslage auch durch Reizung der hinteren, ventralen Hypothalamusgebiete und der angrenzenden Mittelhirnteile erzielt werden, mit

Förderung der Leistung von Sinnesorganen, motorischen Systemen sowie von Blutkreislauf und Atmung. Aber auch Aufmerksamkeit und affektive Abwehrreaktionen mit Desynchronisationsvorgängen im Gehirn werden gefördert.

Dieselben Weckreaktionen sind auch vom Rhinencephalon (Amygdala, Stria terminalis und benachbarte Strukturen des Hypothalamus und Mittelhirns) auslösbar.

Vom Thalamus aus erfolgt eine, topographisch differenzierte Aktivierung des Cortex mit vorwiegend phasischer, rascher und kurzer Erregung im Gegensatz zu der mehr tonischen, langanhaltenden und undifferenzierten Wirkung des basalen Diencephalon und Mittelhirns.

Striatum, Pallidum und Cerebellum beeinflussen die Hirnrinde unspezifisch. Diesen diencephalen Wecksystemen stehen antagonistische Projektionssysteme gegenüber.

W.R. Hess postulierte bereits ein sogenanntes somnogenes Feld, das in seiner Lokalisation ziemlich genau der, der medialen Thalamuskerne entspricht und bei Reizung eine dämpfende Wirkung auf den Cortex ausübt.

Der Autor selbst konnte (1950) bei Katzen 20 - 30 Sekunden nach Reizung eine Frequenz von 5/sec provozieren, die nach mehrfacher Wiederholung immer langsamer und anhaltender wurde und miteiner zunehmenden Beruhigung der Tiere einherging.

Außerdem entsteht in den unspezifischen, intralaminären Thalamuskernen ein sogenanntes rekrutierendes, sich diffus ausbreitendes Potential im Cortes. (zit. n.N. Morison und Demsey (1941 - 42)). Die Strukturen werden als rekrutierendes System bezeichnet. Sein Sitz ist in der Lamina medullaris interna, Centrum mediamum, N.centralis, N. antero-medialis und N. reuniens, wobei die beiden letztgenannten auch Verbindungen zum Rhinencephalon aufwiesen. Dazu bestehen auch intrathalamische Verbindungen zu den spezifischen Assoziationskernen.

Diesem System fällt die Doppelaufgabe der Provokation sowohl rekrutieren-synchronisierender als auch desynchronisierender Potentiale zu.

Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, daß je nach Reizqualität ein verschiedenes Projektionssystem ansprach: schwache Reize (niedrige Frequenz,kleine Amplitude, kurze Dauer) im medialen Thalamus induzierten Schlaf, starke dagegen (hohe Frequenz und Amplitude, lange Dauer) führten zu einer Weckreaktion.

Daß hier ein Antagonismus vorliegt, beweist nach Monnier auch die Unterdrückung der rekrutierenden Wirkung eines Reizes bei gleichzeitiger Stimulation des mesencephalen Retikularsystems bzw. des Cotex durch sensorische Reize.

Eine Abnahme der Wachaktivität kann auch durch Koagulation des dynamogenen Hypothalmus postero-ventralis infolge Enthemmung des N.anterior medialis und N. centralis erreicht werden (zit. n. Lindsley, Bowden u. Magoun 1949). Zerstörung der genannten Kerne führt dagegen zu einer Aufhebung der Dämpfung.

Zwei diffuse Projektionssysteme bewies auch eine oscillographische Analyse der Reizantworten; auf einen Reiz niederer Frequenz, kurzer Dauer und mittlerer Spannung erfolgten nämlich gleichzeitig zwei verschiedene, generalisierte Reizantworten und zwar eine mit Aplitudenzunahme im Wachzustand und auf ergotrope Pharmaka hin sowie Amplitudenabnahme bei Schläfrigkeit und nach dämpfenden Pharmaka und eine mit genau entgegengesetztem Verhalten.

Monnier ist nun der Auffassung, daß der Wach-Schlaf-Rhythmus durch einen antagonistischen Aktivitätswechsel zwischen einem Wecksystem und seinem Hemmsystem zustande kommt, worauf der funktionelle Antagonismus im medialen Thalamus hinweist.

Dabei dürfte der Hauptwirkungsort dieses funktionellen Antagonismus im Zwischenhirn liegen, da sich weder im bulbo-spinalen Anencephalon (zit. n. Monnier und Willi 1947) noch im meso-rhombo-bulbo-spinalen (zit. n. Monnier und Willi 1953) eine Wach-Schlaf-Periodizität fand, wohl aber bei Zwischenhirnwesen (zit. n. Gamper 1926). Der Cortex wird erst sekundär betroffen.

Drischel (20) faßt die Regulationsvorgänge im Körper als ein technisches Problem auf und vergleicht das vegetative System, dem er als Ort der integralen Zusammenordnung von neutralen, humoralen und chemisch-physikaischen Komponenten, die Aufgabe der Aufrechterhaltung des Milieu interne zuschreibt, mit dem aus der Technik bekannten Regelkreis.

Dieser besteht aus:

1. einer Meßeinrichtung (Fühler) zur Messung der Regelgröße
2. Übertragungsmitteln zur Weiterleitung der Informationen
3. einem Kraftstrahler zur Steuerung des Energiestroms
4. einem Stellmotor, der das
5. Stellglied verstellt, das wiederum in die Regelstrekke, das eigentlich zu regelnde System eingebaut ist und eine, von seiner Stellung abhängige, Steuerung des Energiestroms in der Regelstrecke bewirkt, womit es die Aufrechterhaltung und Wiederherstellung des Gleichgewichts gewährleistet.

   Die Stellung des Stellgleids ist wiederum abhängig von der Regelabweichung.

Es besteht also ein geschlossener Kreislauf, das System wirkt auf sich selbst zurück.

Als vegetative Regelgrößen gelten vor allem Größen auf dem Niveau der Zelle und ihrer engsten Umgebung. (H.Ionen-konzentrationen, Körpertemperatur, osmotischer Druck, Blutzuckerspiegel, Blutdruck, Leukozytenzahl) Organismi-

sche Regelstrecken stellen im engsten Sinne die Zelle, im weitesten der Organismus selbst, bzw. die Organsysteme dar, die auf eine bestimmte vegetative Regelgröße Einfluß nehmen.

Den Meßeinrichtungen entsprechen die rezeptorischen (sensiblen) Endorgane.

Als adäquater Reiz dient die Regelgröße.

Die Afferenzen stellen die Abgriffvorrichtungen dar und leiten die Informationen weiter.

Kraftschalter und Stellmotor werden durch das, morphologisch nicht lokalisierbare, vegetativ-nervöse Zentrum repräsentiert. Ihm fällt die Aufgabe des Vergleichs der peripheren Meßgrößen mit dem Sollwert zu, dann die Verwertung des Differentialquotienten der Regelgröße und die Steuerung der afferenten Impulse mit Weitergabe des gerichteten Energiestroms an den Stellmotor, sowie die Aussendung efferenter Impulse des Stellmotors zur Verstellung des Stellglieds.

Die Stellmotorfunktion ist auf zwei Instanzen verteilt (Sympathikus und Parasympathikus), welche Verstellungen nur in je einer Richtung vornehmen können.

Die Efferenzen stellen also die Übertragung zwischen Stellmotor und Stellglied dar, wobei diese sowohl auf nervösem als auch chemisch-hormonalem Weg vonstatten gehen kann.

Die Erfolgsorgane bilden schließlich die eigentlichen Stellglieder und imponieren als die einzelnen Organe.

Im Gegensatz zur technischen Regulation arbeitet die organische mit einer Vielzahl von Stellgliedern, deren Resultante jeweils die Änderung der Regelgrösse bewirkt.

Die dynamischen Eigenschaften des Regelkreises beschreibt Drischel mathematisch durch:

1. eine Differentialgleichung
2. durch Ermittlung des Frequenzganges bei sinusförmiger Störung
3. durch eine Übergangsfunktion bei einer stoßförmigen Störung, wie sie besonders im Organismus vorkommt.

Grundsätzlich lassen sich 3 verschiedene Regeltypen unterscheiden:

1. Trägheits- und damit Verzögerungsfreie Systeme, die aber in der Praxis kaum zu verwirklichen sind.
2. Regelsysteme I. Ordnung mit aperiodisch abklingendem Regulationsvorgang ohne Eigenschwingung, dargestellt anhand einer Exponentialfunktion.
3. Regelsysteme II. Ordnung, die quasi den Grundtypus organischer Systeme darstellen. Die Regelung erfolgt hierbei durch Messung der linearen Abweichung der Regelgröße vom Sollwert, und Messung des 1. Differentialquotienten der Regelgröße nach der Zeit. Das Regelergebnis ist je nach Systemkonstante ein aperiodisch oder periodisch gedämpfter Einschwingvorgang. Hier ist auch Resonanz möglich. Dazu scheint es individuell verschiedene Regelkonstanten zu geben.

Im biologischen Bereich wird das Auftreten einer Regelung II. Ordnung als Kriterium für das Vorliegen einer zentralnervösen Regulation gewertet. Sie tritt z.B. bei der Zuckerregulation auf:
Nach 25 g peroraler Glucosebelastung erfolgt ein gedämpfter Einschwingvorgang der Blutzuckerkurve.

Ein gleichartiges, mindestens zweiphasiges Verhalten nach Belastung zeigten auch der Blutfettgehalt (zit. n. Leites), Serum-Kalzium (zit. n. Zipf) und Serum-Eisen (zit. n. Thedering), ebenso das qualitative und quantitative Blutbild (zit. n. Hoff, Wacholder, Beckmann und Neuberg), Blutverdünnungs- und Wassertrinkversuche (zit. n. Marx) und auch die Körpertemperatur nach Änderung der Umgebungstemperatur.

Am häufigsten sind einphasische, aperiodische Einschwingvorgänge, so z.B. das Verhalten des Blutdrucks nach physiologischer oder pharmakologischer Belastung.

Nun ist an jedes Regelsystem die Forderung der Stabilität (positive Dämpfung, aperiodisches Abklingen bzw. periodisch gedämpfter Verlauf) und großer Regelgüte zu stellen, die abhängt von der größten Abweichung vom Sollwert und der Zeitdauer des Regelvorgangs.

Als Maß gilt die Regelfläche, d.h. die Fläche, die vom Regelverlauf und vom Gleichgewichtszustand eingeschlossen wird.

Ein Bereich, der nicht zu sehr vom aperiodischen Grenzfall, dem Optimum der Regelgüte, abweicht, wird als der optimale Regelbereich bezeichnet. Zunehmende Dämpfung führt zu verzögertem Regelverlauf und zu überaperiodisch, gedämpfter Schwingung, wird sie kleiner, so folgt der Übergang von schwach unterkritisch gedämpften Schwingungen zu periodisch gedämpften; die Grenze der Stabilität wird mit der megativen Dämpfung und damit anschwellenden Schwingungen erreicht.

So entstehen einerseits periodische Entartung, d.h. zunehmende Entdämpfung, andererseits aperiodische Entartung durch abnorm vergrößerte Dämpfung. Interessant ist der durch Krankheit veränderte aperiodische Ausschwingungvorgang des galvanischen Hautreflexes, der bei Ulcus ventriculi aut duodeni zu einer aperiodischen Entartung, bei Hyperthyreose zu einer periodischen Entartung führte (zit. n. Essen)

Dies dürfte nach Ansicht Drischels auch von Bedeutung für die therapeutischen Erfolge mit Reizbehandlung bei der ersten Gruppe und dämpfender bei letzteren sein.

Der Stabilisierung des Regelkreises dienen nun:

1. die Rückführung, eine Verbindung des Stellgliedes mit einer weiter vorne liegenden Stelle, evtl.

bis zur Meßvorrichtung, so daß hiermit im Voraus die Auswirkung eines Regeleingriffs vorgetäuscht wird. Im biologischen Bereich sind solche Strukturen bis jetzt nicht bekannt.

2. differenzierte Meßeinrichtungen, die neben der Bestimmung der Linearwerte der Regelabweichung vom Sollwert auch die zeitliche Änderung der Regelgröße (1. Differentialquotient nach der Zeit) messen und in den Regelvorgang eingeben.
So arbeiten, nach Analyse der Verlaufsform die meisten organismischen Regelsysteme.

Letzteren müßten zwei verschiedene Rezeptorentypen mit 2 verschiedenen Weiterleitungsarten zum Zentralorgan entsprechen.

Tasaki (zit.) und Mitarbeiter glauben solche in den, bei Katzen sowohl für die Mechano- als auch Nociceptoren unterschiedlichen Receptoren- und Fasertypen entdeckt zu haben.

Sie konnten zum einen Fasern vom phasischen Entladungstyp, also mit rascher Adaption, zu anderen solche mit tonischer Entladung und langsamer Adaption nachweisen. Drischel spricht dem phasischen Entladungstyp die Differentialquotientenmessung zu, dem tonischen die Messung der Linearwerte.

Die Sollwertumstellung dürfte nach Ansicht des Autors durch eine wahlweise Veränderung der Einflußgrade auf den Differentialquotient und den Liniarwert erfolgen. Bei, gegenüber dem Linearwert, kleinen Differentialwerten, aber verbunden mit einer besonders großen Instabilität dürfte eine rasche Sollwertumstellung durch Steuerung erreicht werden.

Dies ist auch klinisch zu beobachten wie z.B. bei den besonders starken Temperaturschwankungen zur Zeit der Entfieberung oder anhand der großen Blutdruckschwankungen bei Verlagerung des Druckniveaus. (zit. n. Wagner)

Den Regulationsakt könnte man nach Drischel auch durch, jeweils nach erzwungerner Auslenkung, entgegengesetzte Stellimpulse (je nach dem Sympathikus oder Parasympathikus) darstellen. Dies könnte dann den. im wesentlichen aperiodisch verlaufenden Standardtyp der biologischen Regulation zur Folge haben, der sich in 3 Phasen gliedern läßt:

I. in die Vorphase unter parasympathisch, regulatorischem Einfluß, mit Latenzzeit und Auslenkung der Regelgröße bis zum ersten Wendepunkt der Kurve. Ihr folgt dann die

II. Hauptphase mit einem Übergewicht des Sympathikus bis zum zweiten Wendepunkt, und daran anschließend die

III. Nachphase, welche wiederum vom Parasympathikus bestimmt wird.

Dieser Vorgang konnte bereits anhand einiger Regulationsgrößen bewiesen werden: z.B. Puls, HMV, O_2-Verbrauch und anhand der Encephalographie und Arbeit. (zit. n. Siedeck)

Klinisch wichtig ist die Tatsache, daß die hochempfindlichen Funktionselemente des Organismus, wie die Zelle, in hohem Maße von der Konstanz der Amplitude des Milieu interne, und damit von der Regelgüte des Regulationssystems abhängt.

Daher ist nach Drischel eine physiologisch-dynamische vegetative Regulationsprüfung für die klinische Funktionsdiagnostik des vegetativen Nervensystems zu fordern. Sie sollte die individuellen Besonderheiten der Regulation aufdecken, das Regulationsverhalten bei Belastung voraussagen und eine gezielte Therapie ermöglichen.

D. Diskussion

I. Diskussion der Methoden

Ohne Zweifel existieren also einige, tagesrhythmisch ablaufende Verdauungsfunktionen, doch bleibt häufig die Frage nach ihrer Autonomie noch weitgehend unbeantwortet.

So gibt Bornstein und Völkers (13) Grundumsatzbestimmung zwar einen Hinweis auf ein Schlaf- und nahrungsunabhängiges, circadianes Verhalten, die Unabhängigkeit vom tagesrhythmischen Licht-Dunkel-Wechsel jedoch bleibt ungeklärt.

Dies trifft ebenso für Bare's (7) Freßversuche mit Ratten und Mühlemann's (71) Mitoseaktivitätsuntersuchungen zu wie auch für Bänder's (6) Studium vegetativer Funktionen bei Mäusen; wobei Bare und Mühlemann auch das Schlaf-Wach-Verhalten und letzterer dazu die Freßzeiten außer acht ließen.

Wenn Schneyer (80) nun bei seiner ohnehin geringen Anzahl von Probanden keine Anzeichen für eine Spontanaktivität der Speicheldrüsen entdecken konnte, so ist damit noch lange nicht ein tagesrhythmischer Funktionsablauf ausgeschlossen, denn dieser kann ja auch durch äußere Stimuli zustande kommen, zudem erstreckten sich die Versuche nicht über 24 Stunden und die Messungen im Schlaf und in der Ruhe erfolgten nicht am selben Tag, so daß die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind.

Vergleicht man nun die Resultate der Magensekretionsversuche, so ist zunächst grundsätzlich festzustellen, daß nur zwei Autoren (Kreitner (53) und Hellebrand (35)) die Magensekretion Tag und Nacht verfolgten, Schunk und Schmitt (81) nur tags, alle anderen aber lediglich Ergebnisse aus Nachtversuchen vorzuweisen haben.

Zu den Tageskurven ist zunächst zu sagen, daß sie sich nicht zu widersprechen brauchen. So könnte der Verlauf der Kurve im Neutralbereich bei Kreitner, Pantlitschko und Glökler (53) durchaus einen Einzelfall darstellen, u. U. mitbedint durch die nicht näher beschriebene Struma des Probanden, während die Potenz zur Säurebildung wie bei Schunk und Schmitt (81) rhythmisch ablief. Zudem ist ein Vergleich der absoluten Werte nicht möglich, da erstere im Gegensatz zu letzteren ihre Werte nach den Mahlzeiten gewannen.

Ein Vergleich der Nachversuche bringt nun das überraschende Ergebnis, daß nur ein Autor (Hellebrand) (53) nachts durchgehend höhere Säurewerte fand als tags. Allerdings untersuchte er auch als einziger seine Probanden bei Nüchternheit seit 15 Stunden, so daß sich hier die Frage nach dem Einfluß des Hungers, eventuell durch den Schlaf hindurch, stellt.

Wenn dagegen die Sekretion bei Henning und Norpoth (36) mit Schlafbeginn sistierte, so könnte hierfür eine, dem vorgenannten Versuch gegenüber unterschiedliche Schlafqualität verantwortlich sein. Außerdem dürfte auch die Tatsache, daß Hellebrand ausschließlich Frauen, dazu nur 6 an der Zahl, untersuchte, Henning und Norpoth hingegen immerhin 91 Männer, nicht ohne Bedeutung sein, da Frauen ja bekanntlich ein empfindlicheres vegetatives System besitzen.

Auch der von Johnston und Washeim (48) bei ihrem Probanden entdeckte kurzfristige Sekretionsanstieg während der Phase der Schlafvorbereitung weist auf Stimulationsmöglichkeiten im Schlaf hin. Dennoch kann dieser Einzelversuch natürlich nicht verallgemeinert werden.

Andererseits könnte aber das von diesen Autoren gleichzeitig entdeckte reziproke Verhältnis von Magensaftvolumen und Magensäure womöglich auch für Hellebrand's Versuch aufschlußreich sein, zumal bei dieser Person, trotz Aziditätsabfall im Schlaf, die freie Säure mit der Schlafintensität anstieg, so daß die

nächtliche Säuresekretion auch durch ein vermindertes Magensaftvolumen bedingt sein könnte.

Daß auch Hegglin (34) keinen durchgehenden Säuresekretionsstop nachts bei Magengesunden feststellte, mag zum einen mitbedingt sein durch seine gemischtgeschlechtliche Probandenauswahl, zum anderen dadurch, daß nur ein kleiner Teil der Versuchspersonen durchschlief.

Wenn nun auch Chalfen (17) keine absolute Kopplung von Schlafeintritt und Sekretionsstop verifizieren konnte, so sei bedacht, daß hier die Probanden relativ lange nüchtern waren (8 Stunden), des weiteren die Anzahl der Versuchspersonen recht gering ist, die zudem mit den verschiedensten Krankheiten belastet waren, welche doch sehr wahrscheinlich auch die Rhythmizität des Organismus empfindlich stören können.

Auch die bei Levin (55) vor allem vor 2.30 Uhr verzeichnete nächtliche Sekretion läßt sich wahrscheinlich zumindest teilweise durch die Heranziehung beider Geschlechter für seinen Versuch und durch das Nichtberücksichtigen der Schlafqualität erklären.

Sandweiss' (78) Ergebnisse nun können aber ebenso wenig ein Beweis für nächtliche Magensekretion sein, denn seine Versuchspersonen wurden ja stündlich geweckt, zudem fielen auch hier die Werte nach Mitternacht ab.

Trotzdem scheint ein absoluter nächtlicher Stop der Magensekretion nicht die Norm zu sein, wohl aber sehr wahrscheinlich ein generelles Absinken der Säurewerte in der zweiten Nachthälfte, wobei dies aber in gewissem Maß von der Schlafqualität abzuhängen scheint.

Der Zusammenhang mit dem äußeren Tag-Nacht-Wechsel bzw. mit dem damit gekoppelten Schlaf-Wach-Rhythmus bleibt dabei aber weiterhin ungeklärt.

Diese Beziehungen zwischen Tag- und Nacht-Rhythmus und Organrhythmus lassen auch alle Leberversuche ausser acht.

So eruierte Higgins (38) zwar eine Verschiebbarkeit des Glykogenspeicherrhythmus durch verschiedene Fütterungszeiten, nicht aber durch veränderte Lichtverhältnisse.

Allerdings klärt dieses Problem auch Forsgren (24/25/26) bei seinen Versuchen an Kaninchen nicht. Bei ihm bleibt dazu auch der isolierte Einfluß des Schlafs auf den Gallesekretions- und Glykogenspeicherrhythmus unklar, da ja das Freßverhalten mit dem Wachzustand gekoppelt ist. In gleicher Weise gelang Holmgren (45) zwar der Nachweis einer tagesrhythmischen Ansprechbarkeit von Kaninchen auf Adrenalin und Insulin, unabhängig von der Nahrung nicht aber von den Lichtverhältnissen.

Auf eine enge Kopplung des Glykogenspeichervermögens der Leber mit dem Tag- und Nacht-Wechsel weist aber die Tatsache hin, daß die Macima bei den Karenzversuchen sowohl bei Forsgren's (25/26) Kaninchen als auch bei Berlinger's (10) Probanden zum selben Zeitpunkt lagen, nicht dagegen bei Änderung der Fütterungszeiten, was auch Ekman und Holmgren's (23) Versuche an Mäusen bestätigen.

Den Hinweis auf eine gewisse Beeinflußbarkeit des Glykogenrhythmus durch das Vegetativum liefert die Sympathikusblockade von Berlinger (10), die durch eine entsprechende Parasympathikusblockade noch zu ergänzen wäre, um die rhythmisch-antagonistische Wirkung auf das Glykogenspeichervermögen zu beweisen.

Nach Holmgren's Nachforschungen nun, unterliegt selbst der Leberfettgehalt nehrungsunabhängigen, tagesrhythmischen Schwankungen.

Daß Berlinger diese Beobachtungen nicht bestätigen kann, dürfte u.a. wohl daran liegen, daß er seine Untersuchungen ausnahmslos an Diabetikern bzw. alloxandiabetischen Kaninchen durchführte, da man hier ohnehin Rhythmusstörungen annehmen darf.

Offen bleibt hier aber vor allem noch, inwieweit dieser Rhythmus als ein selbstständiger oder aber als ein

kausal mit dem Glykogenspeicherrhyhtmus verbundener zu betrachten ist.

Die Abkopplung des Versuchs vom Tag-Nachtrythmus nun und die Berücksichtigung des Schlaf-Wachverhaltens fehlen aber auch bei Graf's (28) Leber- und Rectum-Temperaturmessungen, außerdem wäre ein Vergleich mit dem Tagesprofil der Leberdurchblutung zur Aufeckung etwaiger kausaler Zusammenhänge durchaus angebracht, zumal Graf ja eine Änderung derselben beim Übergang vom Wach- in Schlafzustand feststellen konnte.

Barnum (8) schließlich wies als einziger die Abhängigkeit der Leberaktivität vom Licht nach, stellte aber keinen Zusammenhang zwischen den Lichtverhältnissen und dem Schlafverhalten her.

Die beiden Fettresorptionsversuche von Holmgren (46) und Ceurremans (16) sowie Hamar's (31/32) Glucoseresorptionsversuch wiederum bleiben die Antwort auf die Frage nach der Abhängigkeit vom Licht-Dunkelwechsel schuldig.

Zuletzt sei noch kurz auf die spärlichen Ergebnisse aus den Motilitätsversuchen am Magendarmtrakt eingegengen, die noch immerhin einen kleinen Hinweis auf ein ciradianes Verhalten geben.

Dabei mögen die inversen Ergenisse von Bloom (12) und Wienbeck (87) durch das bei Mensch und Katze Unterschiedliche Schlaf-Wach-Verhalten bedingt sein und das Zusammenfallen der maximalen Colon ascendens-Motilität mit der Defäkation bei Katzen müßte noch auf seine Übertragbarkeit auf den Menschen hin überprüft werden.

II. Anstöße für die weitere Forschung

Betrachtet man nun die bisherigen Ergebnisse, so kann man wohl nicht umhin, festzustellen, daß noch eine ganze Reihe von Fragen offen geblieben ist.

a. So ist die Einordnung der tagesrhythmischen Verdauungsvorgänge in das gesamte rhythmische Geschehen im menschlichen Organismus ebenso wie in der ganzen belebten und unbelebten Natur noch keineswegs befriedigend gelungen.

Hierzu wäre die Übertragbarkeit der Tier- und Pflanzenversuche auf den Menschen zu überprüfen und die Gültigkeit der, an anderen Organen gewonnenen Erkenntnisse für die Verdauungsphysiologie nachzuweisen.

Auch der Grad der endogenen Verankerung der Rhythmizität der Verdauungsfunktionen wirft noch Fragen auf, denn bislang ist die Bedeutung des Schlaf-Wach-Verhaltens und des Zeitbewußtseins noch ungeklärt geblieben, da bei den genannten Versuchen das Schlaf-Wach-Verhalten fast immer mit dem Tag-Nacht-Wechsel gekoppelt und die Versuchspersonen zeitlich genau orientiert waren.

Demgegenüber wäre aber auch die Liste exogen wirksamer Faktoren zu erweitern (z.B. Temperatur, Erdrotation, Erdmagnetismus usw.) Insbesondere scheint der tagesrhythmische Licht-Dunkel-Wechsel hierbei eine große Rolle zu spielen.

Auch die genauere Erforschung der Entwicklung unserer sogenannten "inneren Uhr" und ihrer strukturellen Verankerung könnte wohl einiges zur Aufklärung dieses Problems beitragen.

Schließlich wäre auch die Stärke der Zeitgeber im Vergleich zueinander und ihre gegenseitige Ersetzbarkeit abzuwägen, ebenso wie die Grenzen und Möglichkeiten der Beeinflußung durch Variation der Zeitgeber selbst, wie z.B. Frequenzänderung des Licht-Dunkel-Wechsels oder Beobachtung bei Nachtarbeit.

Zudem könnte man nach medikamentösen Umstellungsmöglichkeiten fanden. Allerdings müssen bei isolierter Beeinflussung gleichzeitig eventuelle Koordinationsstö-

rungen zwischen den einzelnen Rhythmen aufgedeckt werden.

Diese hierbei gewonnenen Erkenntnisse machten nun wiederum die Entwicklung entsprechender Verhaltensvorschriften bzw. Vorsichtsmaßnahmen bei veränderten Umweltbedingungen notwendig sowie eine, dem Organismus angepaßte Umweltgestaltung.

b. Wenig aufgeklärt ist bisher auch die Organisation der rhythmischen Vorgänge im menschlichen Körper.

Da auch andere Organrhythmen und verschiedene Rhythmusperioden bekannt sind, stellt sich natürlich die Frage nach ihrer Beziehung zueinander.

Einige Autoren vermuten nun ja ein zentrales rhythmisches Steuerorgan im hypothalamo-hypophysären System. Der Nachweis einer strukturellen Verankerung eines antagonistischen Vorgangs mit solch übergeordneter Bedeutung für alle Rhythmen steht aber bislang noch aus.

Zudem müßte nachgewiesen werden, daß sämtliche Zeitgeber über dieses System wirken können und daß alle bekannten Rhythmen über dieses Organ zu beeinflussen sind.

Des weiteren ist auch die Art der Steuerung durch das hypothalamo-hypophysäre System noch aufzudecken, womit gemeint ist, welche Rhythmen direkt und welche nur durch kopplung mit anderen Rhythmen ausgelöst werden können.

Auch die Beeinflussungsmöglichkeiten auf verschiedenen Wegen müssen mit in Betracht gezogen werden.

c. Zum Schluß auch muß noch die Frage nach einer strukturellen Verankerung des Rhythmus in den Organen selbst gestellt werden. Es müßte also für die einzelnen Rhythmen geklärt werden, ob zu ihrem Anstoß ein einzelner unrhythmischer Reiz genügt oder aber eine rhythmische Reizung notwendig ist.

Vielleicht erklären sich durch solch eine strukturelle Verankerung auch die verschiedenen, mit Rhythmusstörungen einhergehenden Erkrankungen der unterschiedlichsten Organe, deren Reihe sicher noch fortzusetzen ist.

III. Praktische Bedeutung der Rhythmen

Mit einer Reihe zivilisatorischer Errungenschaften kommen nun immer neue Probleme biologischer Rhythmusstörungen auf uns zu.

So ermöglicht die Elektrizität, die Nacht mehr und mehr zum Tag werden zu lassen und viele Personen verlegen bereits ihre Hauptaktivitäten in die Nacht.

Die Industrie brachte die Nacht- und Schichtarbeit, die Flugtechnik ermöglicht immer mehr Leuten in relativ kurzer Zeit Kontinente zu überqueren und unterwirft sie damit nicht unerheblichen Zeitverschiebungen und die Raumfahrt schließlich setzt den Menschen ganz neuen, bisher unbekannten Bedingungen wie der Schwerelosigkeit und dem Verlust des Tag- und Nacht-Wechsels aus.

Nicht zuletzt darf man wohl auch durch die, sich verändernden klimatischen Verhältnisse und damit verbundene kosmische Zeitgeber neue Aufgaben erwarten.

Erkennt man aber immer besser die Beeinflussungsmöglichkeiten unseres Rhythmus, so darf man davon auch differenziertere Anpassungsmethoden an die äußeren Gegebenheiten erhoffen; vor allem läßt die genaue Kenntnis des Zusammenspiels der verschiedenen Rhythmen eine gezielte Umstellung bei möglichst Koordinationsstörung erreichen.

Andererseits nötigen die Grenzen der Anpassungsmöglichkeiten zu einer entsprechenden Abstimmung der

Umwelt mit dem Organismus und die Diagnostik individuell unterschiedlicher Reaktionslagen erlaubt eine Auswahl der für die jeweilige Tätigkeit geeignetsten Personen.

Schließlich ermöglicht die Kenntnis besonders nachts auftretender Komplikationen entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Neben dieser prophylaktischen Bedeutung kommt dem Rhythmusproblem auch eine therapeutische zu.

So erfordert die, je nach Reaktionslage unterschiedliche, Ansprechbarkeit auf bestimmte Behandlungsmethoden und Medikamente auch ein entsprechendes Vorgehen.

Auch die individuellen Regulationsverhältnisse im vegetativen System, insbesondere, falls sich dieses tatsächlich als zentrales Steuerorgan erweisen sollte, macht eine spezifische Therapie notwendig.

Dabei ist zur Regulierung von Koordinationsverlusten die Kenntnis von getrennten Beeinflussungsmöglichkeiten für die einzelnen Rhythmen Voraussetzung, während über das Zentralorgan die Regulation des gesamten rhythmischen Geschehens erfolgen kann.

Zusätzlich kann bei Kenntnis der Kopplung einzelner Rhythmen über den führenden Rhythmus Einfluß auf ein Teilsystem des Gesamtrhythmus genommen werden.

Auch für die Prognose von Behandlungsmethoden kann die Rhythmuslehre Bedeutung erlangen, wie uns Hildebrand (41/42) anhand des Puls-Atemfrequenz-quotienten deutlich machte.

Letzten Endes nun wachsen mit zunehmender Kenntnis der Zusammenhänge zwischen bestimmten Krankheitsbildern und Rhythmusstörungen auch die diagnostischen Möglichkeiten, wie sie z.B. beim nächtlichen Ulkusschmerz schon lange bekannt sind.

Zunächst wird mehr und mehr eine dynamische Messung der entsprechenden Werte vonnöten sein, sodann bedürfen die, für die verschiedenen Messungen üblichen

Zeitpunkte einer Überprüfung, da einerseits der Verlauf der Meßwerte aufschlußreicher sein dürfte für die Gesamtfunktion eines Organs, zum anderen die Kurve zu ganz bestimmten Zeiten kritische Werte durchläuft.

Eventuell läßt die vegetative Reaktionslage allein durch ihre zentrale Stellung Rückschlüsse auf den Gesamtzustand des Organismus zu und wahrscheinlich läßt sich auch die Entkopplung von Rhythmen, deren normalerweise feste Phasenbeziehung Hildebrandt entdeckte, diagnostisch verwerten.

E. Schluß

Zum einen lenkte die Langzeitwirkung von Rhythmusstörungen zu lange die Aufmerksamkeit von diesem Thema ab, zum anderen verheißt die Unmöglichkeit exakter Messungen ein nicht gerade dankbares Arbeitsgebiet.

Beides dürfte dazu geführt haben, daß die Forschung auf diesem Gebiet noch ziemlich unterentwickelt ist, obwohl seine Bedeutung im Krankheitsgeschehen bereits deutlich zu tage tritt.

Es bleibt zu wünschen, daß der Rhythmusforschung in Zukunft mehr Aufmerksamkeit gewidmet wird und sie sich auch stärker im Bewußtsein des praktizierenden Mediziners verankert.

L I T E R A T U R L I S T E

1. Ader R. Effects of immobilization at different points in the activity cycle Science, Vol. 145/3630-1964-406

2. Arborelius M. Klinische Versuche über Tagesrhythmusstörungen Acta med. scand. suppl. CVIII-IX-X-XI- und XII, Stockholm 1940 Verh. d. 2. Conf. d. internat. Ges. f. biol. Rhythmusforschung 25. - 26. Aug. 1939, Utrecht (Holland)

3. Arborelius M. Die klinische Bedeutung der menschlichen Rhythmik Dtsch. Med. Wschr. 64, 1938, S. 993

4. Aschoff J. Zeitgeber der tierischen Periodik Naturwissenschaften 41. Jhrgang, Heft 3, 1954, S. 49

5. Balzer E. Werner K. Zur Rhythmik der Fermentsekretion des exokrinen Pankreas Verh. 4. Konf. Int. Ges. f. Biol. Rhythmusforschung, Basel 1953 Acta med. scand. suppl. 307, S. 124 (1955)

6. Bänder A. Die Beziehungen des 24Stunden-Rhythmus vegetativer Funktionen zum histologischen Funktionsbild endikriner Drüsen. Z. ges. exp. Med. 115, 229 (1950)

7. Bare J. K. Hunger, desprivation and the day-night-cycle J. comp. Physiol. Psychol. 52-1959-129

8. Barnum C. P. Relative specific activity of RNA and DNA in liver Ref. 1961a p. 79

9. Berg H. Exogener oder endogener 24Stunden-Rhythmus
Grenzgeb. d. Med. 2-1949-386

10. Beringer A. Über die rhythmischen Schwankungen im Fett- und Glykogengehalt der Leber, ihre Beeinflussung sowie ihre Ursache
Verh. 4. Konf. Int. Ges. f. biol. Rhythmusforschung, Basel 1953

11. Bjerner B. Swensson A. Schichtarbeit und Rhythmus
Verh. Int. Konf. IGBR, Acta med. scand. suppl. 278, 1953, S. 102

12. Bloom et al. Gastric and duodenal motility, food intake and hunger measured in man during a 24Hour-period
Am. J. Dig. 15, 719 (1970)

13. Bornstein A. Völker H. Über die Schwankungen des Grundumsatzes
Z, Exp. Med. 53-1926-439

14. Brinkmann A. Untersuchungen über den zeitlichen Ablauf und das Ausmaß tagesrhythmisch schwankender Körperfunktionen bei an Schlaflosigkeit leidenden Personen
J.-Diss. Hamburg 1954

15. Brown J.R.F.A. Webb H.M. Benett M.F. Proof for an endogenous component in persistent solar and lunar rhythmicity in organisma
Natl. Acad. Sci. (Wash) 41-1955-93

16. Ceurremans M. Untersuchungen zur Fettresorption im Dünndarm der Ratte unter besonderer Berücksichtigung der Tagesrhythmik
Z. Zellforsch., 119, 334-354, (1971) Springer-Verl. 1971

17. Chalfen Sch.S. Die Sekretion des Magens während der Nacht
Arch. Verdau. Kr. 47, 106 (1930)

18. Dobrokhotov V.N. Regulation of rhythmic changes in mitotic activity in various tissues of the organism
Pathol.-Biol. 91 (5-6)-1961-507, Paris

19. Dorthea A. Johnson
Sreebny L.M. Effect of tood consistency and starvation on the diurnal cycle of the rat parotid gland
Archs. oral. Biol. Vol. 16, pp. 177-185, 1971

20. Drischel H. Die vegetative Regulation als theoretisches Problem einer selbsttätigen Regelung
Acta Neuroveg. 6/ (3-4)-1953-317

21. Düll B. and T. Erd- und sonnephysikalische Vorgänge in ihrer Bedeutung für Krankheits- und Todauslösung
Nosokomeion 9/2-1938-103

22. Eiff A.W. von
Böckh E.M.
Göpfert H.
Pfleiderer F.
Steffen Th. Die Bedeutung des Zeitbewußtseins für die 24 Stunden-Rhythmen des erwachsenen Menschen
Zeitschr. f. ges. exp. Med. Bd. 120, S295-307, (1953)

23. Ekman C.A.
Holmgren H. The effect of alimentary factors on liver glycogen rhythm and the distribution of glycogen in the liver lobule
Anat. Rec. 104/2-1942-189

24. Forsgren E. 24Stunden-Variationen der Gallen sekretion
Skand. Arch. Physiol. 59-1930-217

25. Forsgren E. Die Rhythmik der Leberfunktion und des Stoffwechsels
Dtsch. Med. Wschr. 64, 1938, S.743

26. Forsgren E. Über die Rhythmik der Leberfunktion, des Stoffwechsels und des Schlafes
Stockholm 1935

27. Frey S. Der Tod des Menschen in seinen Beziehungen zu den Tages- und Jahreszeiten
Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 218, 366-369 (1929)

28. Graf K. and W. Rosell S. Spontanrhythmische und unregelmässige Schwankungen der Leberdurchblutung des Menschen
Act. Physiol. 43-1958-233

29. Graf O. Welche Menschen eignen sich nicht zur Nachtarbeit?
Dtsch. Med. Wschr. 82, 1957, S.2236

30. Graf W. Patterns of human liver temperature
Act.Physiol.Scand. 46/suppl. 16--1959-1

31. Hamar N. Wirkung des Hungers und des Darminhaltes auf die Glucoseresorption des Dünndarms normaler und epinephrektomierter Ratten
Mitt. aus. d. Physiol. Inst. der Peter-Pàżmàny-Univ. Budapest 1940

32. Hamar N. Über Tagesschwankungen des Glucoseresorptionsvermögen des Dünndarms
Pflügers Arch. 244-(1940-1941)-164

33. Hauty G.T. Periodic Desynschronisation in Humans under Outer Space Conditions
Symp. on Rhythmic Functions in the living system New Yorg USA, Oct. 8-11th, Ref. 1961c, p. 1116

34. Hegglin H. Über die nächtliche Säureausscheidung beim Magengesunden und Magenkranken
Schweiz. Med. Wschr. 82, 720 (1952)

35. Hellebrand F.A. Hellebrand M. Nocturnal and diurnal variations in the acidity of the spontaneous secretion of gastric juice
Amer. J. dig. Dis. 3,477 (1936)

36. Henning N. Norpoth L. Untersuchungen über die sekretorische Funktion des Magens während des nächtlichen Schlafes 1953

37. Herz F. Selbstbeobachtung über freiwillige Schlafentziehung
Pflügers Arch. 200-1923-429

38. Higgin G.M. Higgins M. The diurnal cycle in the liver Food, a factor in its determination
Amer. J. Physiol. 105, 177, (1933)

39. Hildebrand G. Die Koordination rhythmischer Funktionen beim Menschen
Verh. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 73 Kongreß 1967 S. 921-941

40. Hildebrandt G. Balneologie und vegetative Regulation
Therapiewoche 9/10-1959-465

41. Hildebrandt G. Über die Bedeutung biologischer Rhythmen für die Balneotherapie
Hippokrates 26/16-1955-485

42. Hildebrand G. Bäderkuren und biologische Rhythmen
Dtsch. Med. Wschr. 79/38-1954-1404

43. Hirsch G.C. Arbeitsrhythmus der Verdauungsdrüsen
Biol. Zbl. 38-1918

44. Hollwich F. Der Einfluß des Augenlichtes auf die Regulation des Stoffwechsels
aus: Auge und Zwischenhirn, Enke, Stuttgart 1955

45. Holmgren H. Die Beziehungen zwischen der rhythmischen Leberfunktion und der Empfindlichkeit für Insulin und Adrenalin
Verh. 14. Tagg. Ges. Verdauungs-stoffwechselkrankheiten
Thieme, Leipzig 1939

46. Holmgren H. Leberrhythmus und Fettresorption
Ref. 1937a, p. 744

47. Jenny E. Tagesperiodische Einflüsse auf Geburt und Tod
Schweiz. Med. Wschr. 63, 1-1933-15
Basel

48. Johnston R.L. Studies in gastric secretion
Washeim H. Gastric secretion in sleep
Amer. J. Physiol. 70, 247 (1924)

49. Jores A. Rhythmusstudien am hypophysektomierten Tier
Acta med. scand. suppl. CVIII-IX-X, XI und XII, Stockholm 1940
Verh. d, 2. Conf. d. int. Ges. f. biol. Rhythmusforschung
25.-26. Aug. 1939. Utrecht (Holland)

50. Jores A. Die Ursache des Rhythmus vom Gesichtspunkt des Menschen
Dtsch. Med. Wschr. 64, 1938 S.995

51. Jores A. Tag- und Nachtwechsel in seiner Wirkung auf den Menschen
Klin. Wschr. 1933II-1538

52. Jores A. Über den Einfluß des Lichtes auf die 24Stunden-Perioden des Menschen
D. Arch. klin. Med. 176-1934-544

53. Kreitner H. 24Stunden-Kurven der Magensäuresek-
Pantlitschko H. retion
Glökler G. Wien. Z. inn. Med. 31, 26 (1950)

54. Lampert H. Rhythmische Reizbarkeitsänderung des Organismus und ihre Bedeutung für die Krankenbehandlung 3rd. Int. Congreß f. Biol. u. Rhythmusforschung Hamb. Germany Sept. 30th-Okt.1st, Ref. 1949a, p. 141

55. Levin E.M.A.,M.D. Joseph B.Kirsner M.D., Ph.D. Walter L.Palmer, M.D. Ph.D. Carrie Butler,B.S. The variability and periodicity of the nocturnal gastric secretion in normal individuals Frank. Billings Medical Clinic, Department of Medicin, University of Chicago

56. Lewis P.R. Discussion on Adaption of man and animals to their environement Proc. Roy. of Med. 1959, 676

57. Lewis P.R. Mary C.Lobban Dissociation of diurnal rhythms in human subjects living on abnormal time routines Quart. J. exp. Physiol. 42,371(1957)

58. Linneweh W. Die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes im 24Stunden-Rhythmus Z. Ges. exp. Med. 105-1939-345

59. Marte E. Circadian susceptibility in relation to administation of pharmacological agents 39th Ross. Conf. Ped. Res. Minneapolis USA June 4th Ref. 1961a p.52

60. Menzel W. Wesen und Auswirkungen der Nacht- und Schichtarbeit Therapiewoche 9-(1959-)-356

61. Menzel W. Zur Physiologie und Pathologie des Nacht- und Schichtarbeiters Arbeitsphysiol. 14, 1953, S.304

62. Menzel W. Schlaf und innere Medizin
Die Medizinische Welt 20, 583 (1951)

63. Menzel W. Über die vegetative Begleitsmatonatik der Schlaflosigkeit
Kongreßbericht der 40. Tagung Nordwestdtsch. Ges. inn. Med. 1953 Lübeck

64. Menzel W. Langwellige Organperiodik im Rahmen von Regulationsvorgängen
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 59, 399 (1953)

65. Menzel W. Der Tagesrhythmus in seiner Bedeutung für Pathologie und Klinik
Neue dtsch. Klinik Ergänz. Bd. 8, S. 406-434, 1944, Berlin, Wien

66. Menzel W. Perioden menschlicher Körperfunktionen in Diagnose und Therapie
Medizinische 1956, 1521

67. Menzel W. Die klinische Bedeutung der Tagesrhythmik
Z. ärztl. Fortbild. 41, 141 (1944)

68. Menzel W. Der 24Stunden-Rhythmus des menschlichen Blutkreislaufes
Erg. inn. Med. u. Kinderhlkde. Bd. 61, Berlin, Springer-Verl. 1942, S. 1

69. Menzel W. Therapie unter dem Gesichtspunkt biologischer Rhythmen
Erg. d. phys.-diät. Ther. 51 (1955) Dresden

70. Monnier M. Die Regulierung der Wach- und Schlafzustände als physiologisches Problem
Schweiz. Med. Wschr. 90, 1406 (1960) Nr. 49

71. Mühlemann H.R. T.H. Marthaler P. Loustalot Daily variation in mitotic activity of adrenal cortex, thyroid and oral epithelium

72. Pierach A. Die vegetative Tagesrhythmik und ihre klinische Bedeutung
Münch. Med. Wschr. 96-1954-465

73. Pierach A. Nachtarbeit und Schichtwechsel beim gesunden und kranken Menschen
Int. J. Prophyl. Med. Soz. Hyg. 416-1960-1, S. 133 Stuttgart

74. Pirtkien R. Über den Einfluß der Arbeit auf die Rhythmik des vegetativen Nervensystems
Internat. Kongreß für biolog. Rhythmusforschung
Rep. 5Conf. Soc. Biol. Rhythm, Stockholm 1955

75. Radnôt M.
Wallner E.
Hönig M. Netzhautfunktion und optico-vegetatives System
Acta. chir. Hung. 2, 419-444 (1961)

76. Reimann H.A. Periodic Diseases
Oxford: Blackwell Scientific Publications 1963

77. Regelsberger H. Rhythmenverlust durch Lebererkrankung
4th Conf. Basle, Switzerland, Sept. 18-19th
Ref. 1953a, p. 170

78. Sandweiss D.J.
Sandweiss M. Nocturnal gastric secretion: Studies on normal subjects and patients with duodenal ulcer
Gastroenterology 7,38 (1946)

79. Schenk P. Der Einfluß der Tageszeit auf den Menschen
Grenzgeb. Med. 2-1949-138

80. Schneyer L.M.
Pigman W.
Hanahan L.
Gimore R.W. Parotid, sublingual and submaxillary secretion during sleep
J.Dental. Res. 35:109-114/956

81. Schunk J.
Schmitt G.
Tagesschwankungen der Magenacidität
D. Med. Wschr. 80-1955-347

82. Strughold M.
Day-night-cycling in athmospheric flight, space flight and other celestal bodies
Symp. on Rhythmic functions in the living system
New Yorg USA oct. 8-11th, S. 1109

83. Venter J.
Untersuchungen über tagesperiodische Amylaseaktivitätsschwankungen
Z. Bot. 44, 59-76 (1956)

84. Waldow F.
Die Bedeutung des biologischen Lebensrhythmus für die Nacht- und Schichtarbeit
Inaug.-Diss. Bonn 1958

85. Weitz W. and
W. Vollers
Über rhythmische Kontraktionen der glatten Muskulatur an verschiedenen Organen
Z.Ges. Exp. Med. 52-1926-721

86. Weitz W. and
W. Vollers
Studien über Magenbewegungen
Z. Ges. Exp. Med. 47-1925-42

87. Wienbeck M.
Kreuzpaintner G.
Circadian rhythm of colonic motility in the cat
Res. exp. Med. 169. 83-91, (1976)

88. Wigand R.
Der Tod des Menschen an inneren Krankheiten in seinen Beziehungen zu den Tages- und Jahreszeiten
D. Med. Wschr. 60-1934-II-1709

89. Wiesinger Klaus
Über den Einfluß des Höhenklima auf einige Rhythmen
4th Conf. Basle Switzerland Sept. 18-19th,
Ref. 1953a, p. 194

Herrn Prof. Dr. K. Kochsiek danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. L. Maiwald für die Überlassung des Themas, seine hilfreiche Beratung und großzügige Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 1. 5. 1952 wurde ich als zweites von fünf Kindern des Maurermeisters Georg Hofmann und seiner Ehefrau Luise, geborene Gundacker, in Dinkelsbühl in Bayern, geboren.
Bis 1962 wuchs ich in Wieseth, Landkreis Ansbach auf, wo ich die Volksschule von 1958 - 1962 besuchte.
Anschließend wechselte ich auf das Laurentius-Gymnasium in Neuendettelsau, Landkreis Ansbach über, welches ich 1971 mit dem Abitur verließ.
Im Sommer 1972 nahm ich das Studium der Medizin an der Maximiliansuniversität in Würzburg auf.
1977 heiratete ich den Kaminkehrermeister Karl Geißler aus Burk, Landkreis Ansbach.
Am 17. Juni 1978 und am 1. Juni 1980 wurden unsere beiden Söhne Johannes und Daniel geboren.
Am 18. April 1980 beendete ich das Studium der Medizin mit der ärztlichen Prüfung an der Universität Würzburg.